

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO, NUTRIÇÃO E SAÚDE**

ÉDINA CAROLINE TERNUS RIBEIRO

**SÍNDROME DA FRAGILIDADE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ANÁLISE DE
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E HUMORAIS**

Porto Alegre

2021

ÉDINA CAROLINE TERNUS RIBEIRO

**SÍNDROME DA FRAGILIDADE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ANÁLISE DE
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E HUMORAIS**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^a Dra. Gabriela Corrêa Souza

Co-orientadora: Prof^a Dra. Ingrid Schweigert Perry

Porto Alegre

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Ribeiro, Édina Caroline Ternus
Síndrome da fragilidade na insuficiência cardíaca:
análise de biomarcadores inflamatórios e humorais /
Édina Caroline Ternus Ribeiro. -- 2021.
83 f.
Orientador: Gabriela Corrêa Souza.

Coorientador: Ingrid Schweigert Perry.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto
Alegre, BR-RS, 2021.

1. Insuficiência Cardíaca. 2. Fragilidade. 3.
Biomarcadores. I. Souza, Gabriela Corrêa, orient. II.
Perry, Ingrid Schweigert, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

ÉDINA CAROLINE TERNUS RIBEIRO

SÍNDROME DA FRAGILIDADE NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA: ANÁLISE DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E HUMORAIS

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde pelo Programa de Pós-graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof^a Dra. Gabriela Corrêa Souza

Co-orientadora: Prof^a Dra. Ingrid Schweigert Perry

Porto Alegre, 30 de março de 2021.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado **“Síndrome da fragilidade na insuficiência cardíaca: análise de biomarcadores inflamatórios e humorais”**, elaborado por ÉDINA CAROLINE TERNUS RIBEIRO, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Gabriela Corrêa Souza – Orientadora (UFRGS)

Prof^a Dra. Carla Helena Augustin Schwanke (PUCRS)

Prof^a Dra. Valesca Dall’Alba (UFRGS)

Prof. Dr. Luís Beck da Silva Neto (UFRGS)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer as minhas orientadoras. Tive o privilégio de ter duas orientadoras que não pouparam esforços em me fornecer todo o suporte que necessitei. Agradeço a confiança e toda a energia e esforço que foram dedicadas a mim e a este trabalho. Agradeço a minha orientadora, professora Gabriela Souza, cuja conduta profissional é uma inspiração para mim. Obrigada pelo apoio e por ter me acolhido e aberto às portas da UFRGS e do HCPA para mim. Agradeço também a minha co-orientadora, professora Ingrid Perry, que foi fundamental desde a concepção deste trabalho, cujo olhar atento e crítico com certeza fizeram de mim uma pesquisadora e uma profissional melhor.

A todos os professores e professoras que tive o prazer de encontrar ao longo de toda a minha vida acadêmica, desde a graduação, meu muito obrigado.

À minha família, por sempre me apoiar e me dar todo o suporte para que eu pudesse me dedicar inteiramente a este projeto.

À minha colega e parceira de coleta Tamirys Delazeri, com quem estive desde o primeiro paciente deste projeto. Obrigada por toda parceria e ajuda.

À minha dupla, Suená Parahiba, por compartilhar comigo esta jornada no HCPA e na vida acadêmica.

À UFRGS e ao HCPA por todo o conhecimento de excelência que me é ofertado.

Agradeço a todos os profissionais do HCPA que de alguma forma deram suporte a este projeto. Em especial, agradeço à Aline Mancuso pelo auxílio nas análises estatísticas e à Marina Siebert pelo auxílio nas análises bioquímicas.

Aos meus amigos e amigas de sempre, agradeço todo o apoio e incentivo, que mesmo de longe, sempre se fazem presentes.

Em especial, agradeço aos pacientes do ambulatório de insuficiência cardíaca do HCPA que voluntariamente aceitaram fazer parte desta pesquisa.

À Deus por iluminar e proteger minha jornada.

RESUMO

Introdução: A fragilidade pode estar relacionada à progressão, manifestações e prognóstico da insuficiência cardíaca (IC), e embora ambas venham sendo associadas à desregulação neuro-hormonal, inflamação, catabolismo e disfunções músculo esqueléticas, ainda não há biomarcadores definidos para se avaliar fragilidade, especialmente sob perspectiva de populações com doenças cardiovasculares. **Objetivo:** avaliar a fragilidade através de abordagem física e multidimensional em pacientes com IC e analisar sua associação com biomarcadores inflamatórios e humorais. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal, com pacientes ambulatoriais com diagnóstico de IC e idade ≥ 60 anos. Variáveis sociodemográficas e clínicas foram coletadas de prontuário eletrônico. O teste de caminhada de seis minutos foi realizado para avaliação da capacidade funcional. Para avaliação de fragilidade, utilizou-se o fenótipo da fragilidade (abordagem física) e o indicador de fragilidade de Tilburg (TFI- abordagem multidimensional). As amostras de sangue foram analisadas para quantificação dos biomarcadores (proteína C reativa ultrasensível (PCR-US), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e testosterona total) a partir de protocolos padrão do hospital e kits de imunoensaio de alta sensibilidade conforme instruções do fabricante. **Resultados:** Foram avaliados 106 indivíduos com IC, com idade mediana de 68 (63,0-74,0) anos, a maioria do sexo masculino (67,0%), pertencentes à classe funcional I e II (75,5%) e com média de fração de ejeção do ventrículo esquerdo de $34,56 \pm 11,87\%$. A prevalência de fragilidade quando avaliada pelo fenótipo foi de 28,30% e pelo TFI, de 47,05%. Em análise univariada, a PCR-US foi associada à fragilidade tanto na avaliação pelo fenótipo, quanto pelo TFI (RP=1,005, Intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,001-1,009, $p=0,027$ e RP=1,015, IC95% 1,006-1,024, $p=0,001$, respectivamente), tendo esta permanecido significativa no modelo multivariado final na avaliação da fragilidade pelo fenótipo (RP=1,004, IC95% 1,001-1,008, $p = 0,025$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os demais biomarcadores analisados. Também, a fragilidade foi associada a pior capacidade funcional, tratamento farmacológico não otimizado maior número de medicamentos em uso, idade, sexo feminino, e maior número de comorbidades presentes. **Conclusão:** A fragilidade é altamente prevalente em pacientes com IC e está associada a níveis mais altos de PCR-US, podendo ser considerada um biomarcador promissor de fragilidade nesta população e sugerindo a inflamação como uma importante rota fisiopatológica da relação IC/fragilidade.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Fragilidade, Biomarcadores, Inflamação, Testosterona, Fator de Crescimento Semelhante à Insulina I.

ABSTRACT

Introduction: Frailty may be related to the progression, manifestations and prognosis of heart failure (HF), and although both have been associated with neurohormonal dysregulation, inflammation, catabolism and skeletal muscle disorders, there are still no defined biomarkers to assess frailty, especially from the perspective of populations with cardiovascular diseases. **Objective:** to assess frailty through a physical and multidimensional approach in patients with HF and to analyze its association with inflammatory and humoral biomarkers. **Methods:** This is a cross-sectional study, with outpatients with a diagnosis of HF and age ≥ 60 years. Sociodemographic and clinical variables were collected from electronic medical records. The six-minute walk test was performed to assess functional capacity. For frailty assessment, we used the frailty phenotype (physical approach) and the Tilburg frailty indicator (TFI- multidimensional approach). Blood samples were analyzed to quantify biomarkers (high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and total testosterone) using hospital's standard protocols and high sensitivity immunoassay kits according to the manufacturer's instructions. **Results:** 106 individuals with HF were evaluated, with a median age of 68 (63.0-74.0) years, mostly male (67.0%), belonging to functional class I and II (75.5%) and with an average left ventricular ejection fraction of $34.56 \pm 11.87\%$. The prevalence of frailty when assessed by the phenotype was 28.30% and by the TFI, 47.05%. In univariate analysis, hs-CRP was associated with frailty in both phenotype and TFI assessment (PR=1.005, 95% confidence interval (95% CI) 1.001-1.009, $p = 0.027$ and PR=1.015, 95% CI 1.006-1.024, $p=0.001$, respectively), which remained significant in the final multivariate model in the assessment of frailty by the phenotype (PR=1.004, 95% CI 1.001-1.008, $p = 0.025$). There was no statistically significant difference between groups for the other biomarkers analyzed. Also, frailty was associated with worse functional capacity, non-optimized pharmacological treatment, greater number of drugs in use, age, female gender, and greater number of comorbidities present. **Conclusion:** Frailty is highly prevalent in patients with HF and is associated with higher levels of hs-CRP, which can be considered a promising biomarker of frailty in this population and suggesting inflammation as an important pathophysiological route of the HF/frailty relationship.

Keywords: Heart Failure, Frailty, Biomarkers, Inflammation, Testosterone, Insulin-Like Growth Factor-1.

FORMATO DA DISSERTAÇÃO

Essa dissertação segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul:

1. Introdução
2. Revisão da literatura
3. Artigo original

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCF	<i>The American College of Cardiology Foundation</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
BB	Betabloqueador
BIA	Análise de Bioimpedância Elétrica
BRA	Bloqueadores de receptores da angiotensina
DHEA	Desidroepiandrosterona
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FEVE	Fração de ejeção ventricular esquerda
FSH	Hormônio folículo-estimulante
G-CHF	Registro global de insuficiência cardíaca congestiva
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HFA	<i>Heart Failure Association</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICFEi	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção intermediária
CFEp	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
IF	Índice de Fragilidade
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IGF -1	Fator de semelhante crescimento à insulina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
LH	Hormônio luteinizante
MAGGIC	<i>The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure</i>
MET	<i>Metabolic Equivalent of Task</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

PCR	Proteína C reativa
PCR-US	Proteína C reativa ultrasensível
PTH	Hormônio da paratireóide
RP	Razão de Prevalência
TFI	Indicador de fragilidade de Tilburg
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

REVISÃO DA LITERATURA

Quadro 1. Classificações da insuficiência cardíaca pela <i>The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association</i> e pela <i>New York Heart Association</i>	18
Figura 1. Inter-relações dentro e entre os processos biológicos possivelmente envolvidos na fragilidade.....	21
Figura 2. Mecanismos endócrinos potencialmente envolvidos no desenvolvimento da fragilidade.....	27
Figura 3. Possível ligação fisiopatológica inflamatória entre os processos de fragilidade e IC que ocorrem com o envelhecimento	33

ARTIGO ORIGINAL

Figura 1. Prevalência de fragilidade de acordo com a avaliação pelo Fenótipo da Fragilidade e pelo indicador de fragilidade de Tilburg (TFI) em pacientes com insuficiência cardíaca.	59
---	----

LISTA DE TABELAS

ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1. Associação entre status de fragilidade e características demográficas e clínicas em pacientes com insuficiência cardíaca	56
Tabela 2. Status de fragilidade e níveis de biomarcadores inflamatórios e humorais em pacientes com insuficiência cardíaca.....	61
Tabela 3. Análise univariada e multivariada entre status de fragilidade e características demográficas, clínicas e biomarcadores inflamatórios e humorais em pacientes com insuficiência cardíaca	63

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	16
2.1 Insuficiência cardíaca.....	16
2.2 Fragilidade.....	19
2.2.1 Métodos utilizados na predição de fragilidade.....	23
2.2.2 Biomarcadores de fragilidade.....	25
2.3 Fragilidade na insuficiência cardíaca.....	29
3. JUSTIFICATIVA.....	35
4. OBJETIVO.....	36
4.1 Objetivo geral.....	36
4.1 Objetivos específicos.....	36
5. REFERENCIAS.....	37
6. ARTIGO ORIGINAL.....	45
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
ANEXOS.....	76

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é onerosa do ponto de vista econômico e de saúde afetando mais de 26 milhões de pacientes, e apesar dos avanços no tratamento, ainda é responsável por proporções significativas de hospitalização e mortalidade (TOMASONI et al., 2020; LAINŠČAK et al., 2020).

A fragilidade é uma síndrome clínica que pode afetar essa população, definida por um estado de maior vulnerabilidade a fatores de estresse endógenos e exógenos, resultante da diminuição das reservas fisiológicas e da disfunção e desregulação de múltiplos sistemas, que interferem na homeostase e na resposta ao estresse (MARENGONI et al., 2020; UCHMANOWICZ et al., 2019). A fragilidade coexiste com a IC. Ambas as condições quando apresentadas juntas, são associadas a piores desfechos em saúde (PANDEY et al., 2019). Por essa razão, a fragilidade tem se tornado um tema prioritário na medicina cardiovascular e emergiu como área significativa de pesquisa na IC nos últimos anos (AFILALO et al., 2014; DENFELD et al., 2017; UCHMANOWICZ et al., 2019).

As vias fisiopatológicas comuns à IC e à fragilidade ainda não são claras, mas parecem envolver uma cascata multissistêmica que inclui distúrbios e desregulação nas vias neuro-hormonais, metabólicas, inflamatórias e imunológicas (VITALE et al., 2019). Esta cascata leva a um estado catabólico intensificado, estresse oxidativo e liberação de sinais pró-inflamatórios (VITALE et al., 2019).

Embora haja uma quantidade significativa de dados sobre a associação entre fragilidade e IC, ainda não há um instrumento validado e específico para se avaliar fragilidade nessa população. As diferenças na avaliação da fragilidade e do instrumento de escolha, principalmente no que se refere à avaliação física ou multidimensional, tornam difíceis formular conclusões claras e definitivas sobre o tema (VITALE et al., 2019; TESTA et al., 2020). Alguns biomarcadores associados à fragilidade incluem aqueles relacionados à resposta inflamatória (como proteína C reativa (PCR), Interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)), hormônios (como testosterona, fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) e vitamina D), produtos de dano oxidativo ou antioxidantes e parâmetros clínicos (como hemoglobina e albumina) (AL SAEDI et al., 2019; WANG; MAXWELL; YU 2019). Embora, diversos destes venham sendo estudados, ainda não há na literatura

biomarcadores definidos para avaliar fragilidade, especialmente sob a perspectiva de populações com doenças cardiovasculares.

A fragilidade pode estar relacionada ao desenvolvimento, manifestações e prognóstico da IC. A avaliação de fragilidade em pacientes com IC pode melhor estabelecer uma estratégia de cuidado dessa população. As vias bidirecionais entre ambas as síndromes permanecem não totalmente compreendidas, e os biomarcadores podem auxiliar a melhor determinar essa relação. Deste modo, este estudo teve como objetivo avaliar a fragilidade através de abordagem física (fenótipo da fragilidade) e multidimensional (Indicador de fragilidade de Tilburg- TFI) em pacientes com IC e sua associação com biomarcadores inflamatórios e humorais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Insuficiência cardíaca

A IC é uma síndrome clínica complexa, na qual o coração é incapaz de bombear sangue de forma a atender às necessidades metabólicas tissulares, ou pode fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento (ROHDE et al., 2018). Estima-se que 64,3 milhões de pessoas vivam com IC em todo o mundo (GROENEWEGEN et al., 2020).

A IC é considerada como a via final comum da maioria das cardiopatias, tendo esta atualmente altos índices de mortalidade e hospitalizações (DE SOUSA et al., 2017). Dados da *American Heart Association* (AHA) estimaram uma prevalência de 5,1 milhões de indivíduos com IC somente nos Estados Unidos no ano de 2012 (ALBUQUERQUE et al., 2015). No Brasil, no mesmo ano, houve 26.694 óbitos por IC e cerca de 20% das internações foram devidas a esta doença (ALBUQUERQUE et al., 2015). Os custos das hospitalizações em decorrência da IC também são altos, representando mais de dois terços dos estimados US\$ 108 bilhões gastos anualmente em todo o mundo com estes pacientes (LAWSON et al., 2019).

O envelhecimento da população e a maior sobrevivência à enfermidade devido a melhorias nos métodos de diagnóstico e tratamento têm sido indicados como algumas das razões para o aumento da prevalência da IC nas últimas décadas. Estimativas mostram que a proporção da população global com 60 anos ou mais quase dobrará até o ano de 2050 (BRIGGS; ARAUJO DE CARVALHO, 2018), o que aponta para um grande aumento na prevalência de IC, uma vez que há nítida relação da incidência desta com o avançar da idade (DE SOUSA et al., 2017; WAJNER et al., 2017).

Sua etiologia está associada a anomalias estruturais e/ou na funcionalidade cardíaca, como distúrbios do pericárdio, miocárdio, endocárdio, válvulas cardíacas ou grandes vasos ou de certas anormalidades metabólicas, mas a maioria dos pacientes com IC tem sintomas devido a comprometimento da função miocárdica ventricular (YANCY et al., 2013). Em um estudo que avaliou 1.263 pacientes admitidos em hospitais públicos ou privados no Brasil com o objetivo de descrever as características clínicas, tratamento e prognóstico intra-hospitalar de pacientes

admitidos com IC aguda, as etiologias da IC mais prevalentes foram isquêmica (30,3%), hipertensiva (20,4%) e cardiomiopatia dilatada (14,6%) (ALBUQUERQUE et al., 2015).

Até o momento, os resultados de um estudo de coorte prospectivo multicêntrico (registro global de IC congestiva (G-CHF)) em pacientes adultos com diagnóstico clínico novo ou prévio de IC, que tem como objetivo coletar dados internacionais sobre as características e desfechos importantes, além de compreender melhor os determinantes que afetam o curso clínico da IC, demonstrou que as causas mais comuns de IC foram isquêmicas (37,8%), seguidas de hipertensivas (20,0%), idiopáticas (15,1%) e doenças valvares (8,8%) (JOSEPH et al., 2020).

Durante o desenvolvimento da IC, uma rede complexa de mecanismos compensatórios é ativada nos níveis macro e microestruturais, celulares e moleculares para manter a função cardíaca (TANAI; FRANTZ, 2016). Sua fisiopatologia envolve aumento da atividade do sistema nervoso simpático, ativação do mecanismo de Frank-Starling, respostas neuro-hormonais, congestão venosa pulmonar e sistêmica e dilatação e hipertrofia cardíaca (GROSSMAN; PORTH, 2015). Esse quadro fisiopatológico gera uma série de sinais e sintomas característicos da IC, sendo os mais comuns, dispneia, fadiga e edema (ROHDE et al., 2018; TANAI; FRANTZ, 2016; PONIKOWSKI et al, 2016).

Tanto o *The American College of Cardiology Foundation* (ACCF), como a AHA e a *New York Heart Association* (NYHA) dispõem de classificações, que ajudam a fornecer informações complementares sobre a presença e gravidade da IC (YANCY et al., 2013). Os estágios da IC do ACCF e da AHA enfatizam o desenvolvimento e progressão da doença, enquanto a NYHA concentra-se na capacidade e tolerância ao exercício e no estado sintomático da doença, conforme apresentado no Quadro 1 (YANCY et al., 2013).

Quadro 1. Classificações da insuficiência cardíaca pela *The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association* e pela *New York Heart Association*.

ACCF/AHA estágios da IC	
A	Alto risco para IC, mas sem doença estrutural cardíaca ou sintomas de IC.
B	Doença cardíaca estrutural, mas sem sinais ou sintomas de IC.
C	Doença cardíaca estrutural com sintomas antecedentes ou atuais de IC.
D	IC refratária que requer intervenções especializadas.
Classificação funcional NYHA	
I	Nenhuma limitação à atividade física. A atividade física não causa sintomas de IC.
II	Ligeira limitação à atividade física. Confortável em repouso, mas atividade física resulta em sintomas de IC.
III	Confortável em repouso, porém os sintomas são desencadeados em atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços.
IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem sintomas de IC ou sintomas em repouso.

Fonte: Adaptado de YANCY et al., 2013. ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; IC: insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association.

Também, a terminologia baseada na fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) é utilizada para descrever a IC. A classificação compreende pacientes com FEVE normal (IC com FEVE preservada (ICFEp)) considerada $\geq 50\%$, e aqueles com FEVE reduzida $< 40\%$ (IC com FEVE reduzida (ICFEr)) (PONIKOWSKI et al., 2016; ROHDE et al., 2018). A exemplo da Diretriz Europeia de IC de 2016 (PONIKOWSKI et al., 2016), a atualização da Diretriz Brasileira de IC crônica e aguda traz uma nova classificação, onde pacientes com fração de ejeção entre 40 e 49% que sempre foram considerados como “zona cinzenta da fração de ejeção” e não recebiam denominação específica, passaram a ser definidos como IC de fração de ejeção intermediária (*mid-range* ou ICFEi) (ROHDE et al., 2018).

O tratamento para IC inclui tanto estratégias farmacológicas e/ou cirúrgicas como acompanhamento multidisciplinar e mudanças no estilo de vida. Porém, apesar dos avanços da terapêutica atual, a IC ainda está associada a um mau prognóstico, com uma mortalidade em cinco anos após o diagnóstico de aproximadamente 50% e altos índices de reinternação e morbidades

(ALBUQUERQUE et al., 2015). De todo modo, o prognóstico da doença está associado a uma gestão adequada dos pacientes, o que demanda uma compreensão de que a IC é uma síndrome (MITTER; YANCY, 2017; PONIKOWSKI et al., 2016).

2.2 Fragilidade

A fragilidade, também é uma síndrome clínica complexa, associada ao envelhecimento e à doença crônica, resultante da desregulação de múltiplos sistemas fisiológicos. A fragilidade é caracterizada pela perda da reserva biológica e falha da homeostase, resultando em maior vulnerabilidade a estressores (MAJID et al., 2020). Na fragilidade pode ocorrer uma relação de dependência em cascata levando a danos progressivos em vários sistemas orgânicos, sendo os déficits mais comuns os relacionados à mobilidade, força, equilíbrio, processamento motor, cognição, nutrição, resistência e atividade física (VITALE; SPOLETINI; ROSANO, 2018; SINGH et al., 2008). Por conseguinte, sua presença pode afetar profundamente a resposta, eficácia e tolerância ao tratamento clínico e cirúrgico dos pacientes (PILOTTO et al., 2020).

Evidências disponíveis relacionam a fragilidade com diversos desfechos negativos, tais como, maior dependência funcional, quedas, fraturas institucionalização, hospitalização e morte (MELLO; ENGSTROM; ALVES, 2014; CESARI et al., 2016; VERMEIREN et al., 2016; PETERMANN-ROCHA et al., 2021; VERMEIREN et al., 2016), bem como, maior risco de doença cardiovascular (VERONESE et al., 2017), depressão (CHU et al., 2019; SOYSAL et al., 2017) e redução na qualidade de vida (CROCKER et al., 2019; KOJIMA et al., 2016; PILOTTO et al., 2020). Sendo assim, a fragilidade também já demonstrou estar associada a maiores custos em saúde. Em um estudo de coorte prospectivo, foi observado que mulheres com fragilidade tiveram maiores custos totais médios com cuidados de saúde, maiores custos ambulatoriais e maiores chances de hospitalização, em relação a mulheres não frágeis (ENSRUD et al., 2018).

Em um recente estudo publicado, avaliou-se a prevalência de fragilidade, sarcopenia, caquexia e desnutrição (e a coexistência das mesmas) e o risco de mortalidade entre essas condições clínicas. Foram incluídos 111.983 adultos de meia idade e idosos oriundos do *UK Biobank*. Como resultado, foi encontrado que a

fragilidade teve a maior prevalência dentre as quatro condições (45%; incluindo pré-frágeis) e esteve presente em 92,1% das pessoas com desnutrição e em todas as pessoas com sarcopenia ou caquexia. Em comparação com pessoas sem nenhuma das condições clínicas, aquelas apenas com fragilidade e aquelas com fragilidade mais sarcopenia tiveram maior risco de mortalidade por todas as causas, e, indivíduos com fragilidade e duas ou mais condições associadas tiveram risco ainda maior (PETERMANN-ROCHA et al., 2021).

O termo “idoso frágil” no contexto dos cuidados de saúde, foi introduzido por Hays (HAYS, 1984) (CARDOSO et al., 2018), e em 1991, o termo foi adicionado ao banco de dados da *National Library of Medicine* (HOGAN, 2018). Desde então, a fragilidade tem demonstrado ser um dos aspectos mais desafiadores do envelhecimento (MAJID et al., 2020) e vem se estabelecendo como uma área prioritária em ambientes clínicos e de pesquisa (BOHN et al., 2021), uma vez que a rápida expansão do envelhecimento da população trouxe um aumento concomitante no número de idosos com fragilidade (DENT et al., 2019).

A prevalência global de fragilidade é controversa, uma vez que os modelos e concepções de fragilidade são inúmeros entre os estudos, e também, em razão da maior parte das pesquisas na área serem realizadas em países de alta renda (HOOGENDIJK et al., 2019). A maior parte dos estudos aponta uma prevalência em torno de 10% na população em geral, podendo variar entre 4% e 59,1%, sendo menor nos estudos que adotaram o conceito do fenótipo da fragilidade e maior em populações mais idosas, com comorbidades específicas, em mulheres, em pessoas pertencentes a grupos socioeconômicos mais baixos e a minorias étnicas (VERONESE, 2020; COLLARD et al., 2012; HOOGENDIJK et al., 2019). A prevalência estimada na população brasileira é amplamente heterogênea, podendo variar entre 6,7% e 74,1% (LOURENÇO et al., 2018; MATA et al., 2016; ANDRADE et al., 2018; LEME et al., 2019).

A fisiopatologia da fragilidade ainda não é clara em razão dos múltiplos sistemas e mecanismos que podem estar potencialmente envolvidos e interagindo entre si (Figura 1) (WANG; MAXWELL; YU, 2019). Essa múltipla desregulação é desencadeada por eventos ou estímulos estressores, e sua complexidade também pode residir na variedade de estressores que podem ser responsáveis por seu início e progressão (FULOP et al., 2015).

O conceito de fragilidade primária tem sido atrelado ao resultado do processo gradual e progressivo das mudanças deletérias na estrutura e função corporal, que afetam todos os indivíduos em graus variáveis e não associadas a uma causa externa específica (MARTIN; RANHOFF, 2020). Essas deficiências relacionadas ao envelhecimento resultam do acúmulo ao longo da vida de danos moleculares e celulares, que assumem várias formas e afetam a sobrevivência das células, a síntese de proteínas e a eficiência dos processos de detecção e reparo de danos (MARTIN; RANHOFF, 2020).

Apesar de existir o debate sobre as diferenças entre envelhecimento e doença, entre doenças e fragilidade e entre multimorbidade e fragilidade, todos esses processos parecem estar ligados pela fisiopatologia do envelhecimento (THILLAINADESAN; SCOTT; LE COUTEUR, 2020). Em publicação realizada no ano de 2013, Morley et al. definiram a fragilidade como:

Uma síndrome médica com múltiplas causas e contribuintes que é caracterizada por diminuição da força, resistência e função fisiológica reduzida que aumenta a vulnerabilidade de um indivíduo para o desenvolvimento de dependência aumentada e/ou morte (MORLEY et al., 2013, p. 4).

Esta definição, que foi endossada por importantes sociedades científicas (*International Association of Gerontology and Geriatrics, Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Diseases, International Academy of Nutrition and Aging, European Geriatric Medicine Society, American Medical Directors Association e American Federation for Aging Research*) aponta que a fragilidade é diferente de incapacidade, sarcopenia e/ou multimorbidade, e embora um sujeito frágil possa desenvolver incapacidade, apresentar sarcopenia e/ou ser afetado por múltiplas doenças, nenhuma dessas três condições pode captar de forma abrangente o conceito de fragilidade, podendo representar apenas aspectos específicos de tal condição complexa (VERONESE, 2020; MORLEY et al., 2013).

Ao explorarmos o ponto de vista multissistêmico da manifestação e desenvolvimento da fragilidade, alterações na estrutura cerebral, nos sistemas musculares, endócrino, imunológico e esquelético, inflamação crônica e processos de estresse oxidativo tem se mostrado relacionados à fragilidade (WANG; MAXWELL; YU 2019). No entanto, a causalidade ainda não é clara, existem inter-relações bidirecionais dentro e entre esses processos biológicos, particularmente

aqueles envolvendo inflamação, sistema imunológico e endócrino (WANG; MAXWELL; YU 2019).

Percebe-se que a fragilidade pode apresentar amplo espectro de fenótipos, dependendo dos critérios que são considerados para sua definição, bem como da faixa etária dos sujeitos estudados (FRANCESCHI et al., 2018). Dessa forma, há divergência na comunidade científica a respeito de quais critérios devem ser usados para seu reconhecimento e sua relação com o envelhecimento, incapacidade e doenças crônicas (FRANCESCHI et al., 2018).

2.2.1 Métodos utilizados na avaliação de fragilidade

Apesar de a fragilidade ser estudada há décadas, não há consenso na literatura sobre quais elementos devem ser utilizados na sua definição/avaliação. Consequentemente, numerosas avaliações e ferramentas foram desenvolvidas para avaliar fragilidade. A ausência de uma medida padrão ouro continua a ser um desafio para determinar a validade de qualquer uma das ferramentas/instrumentos utilizados na avaliação da mesma (THILLAINADESAN; SCOTT; LE COUTEUR, 2020).

Entre os diferentes conceitos/critérios de fragilidade, dois modelos principais podem ser identificados e destacados na literatura: o modelo do fenótipo de fragilidade proposto por Fried et al. (FRIED et al. 2001), e o modelo proposto por Rockwood e Mitnitski (MITNITSKI; MOGILNER; ROCKWOOD, 2001; ROCKWOOD; MITNITSKI, 2007), o chamado modelo de “acumulação de déficits” (VERONESE, 2020).

O critério mais utilizado e amplamente difundido na comunidade científica é o de Fried et al. (2001), que teve como base o estudo longitudinal *Cardiovascular Health Study*, que incluiu mais de 5000 homens e mulheres com 65 anos ou mais, com base na predição de resultados adversos ao longo de vários anos subsequentes. O ponto chave é que as variáveis coletadas foram baseadas na proposição de que certos parâmetros (cinco sinais/sintomas: perda de peso, fadiga, fraqueza, lentidão e atividade física reduzida ou ausente) evidenciariam a função fisiológica reduzida (VERONESE, 2020), sendo, portanto, considerado uma medida de fragilidade “física” (KANE; SINCLAIR, 2019).

Por outro lado, o modelo derivado do *Canadian Study of Health and Aging* (MITNITSKI; MOGILNER; ROCKWOOD, 2001; ROCKWOOD; MITNITSKI, 2007), parte do conceito de que o envelhecimento é um processo contínuo caracterizado pelo acúmulo de déficits. Sua operacionalização dá origem ao Índice de Fragilidade (IF) (MITNITSKI; MOGILNER; ROCKWOOD, 2001; ROCKWOOD; MITNITSKI, 2007; VERONESE, 2020). É considerado uma medida do declínio geral da saúde com a idade devido ao acúmulo de déficits. Isso inclui doenças, resultados laboratoriais anormais, avaliações funcionais ou autorrelato do estado de saúde (KANE; SINCLAIR, 2019).

O fenótipo de fragilidade e o IF são claramente diferentes. Enquanto a avaliação do fenótipo da fragilidade requer alguns equipamentos e dados normativos, o IF considera a fragilidade como um estado heterogêneo capturado durante o processo de envelhecimento e requer uma avaliação extensa do indivíduo, com informações clínicas substanciais e, em um novo paciente, uma avaliação geriátrica abrangente, para possibilitar o cálculo do IF (VERONESE, 2020).

A partir do conceito de avaliação multidimensional da fragilidade proposto por Rockwood e Mitnitski (MITNITSKI; MOGILNER; ROCKWOOD, 2001; ROCKWOOD; MITNITSKI, 2007), diversos instrumentos foram desenvolvidos. Dentre eles, pode-se destacar o TFI (GOBBENS et al., 2010). O TFI, é um questionário que foi desenvolvido com base em um modelo integral de fragilidade, que se diferencia de outros instrumentos de fragilidade, incluindo o IF, por não conter questões referentes à incapacidade e doenças.

Embora exista uma sobreposição entre fragilidade, incapacidade e doenças, segundo Gobbens et al. (2020) esses três conceitos precisam ser separados um do outro. Sutton et al. (2016), se propuseram a identificar as ferramentas de avaliação de fragilidade que foram desenvolvidas especificamente para avaliar a fragilidade em adultos com idade ≥ 60 anos e também avaliar de forma sistemática e crítica a confiabilidade e a validade dessas ferramentas. Embora o estudo tenha concluído que não há evidências suficientes no momento para determinar a melhor ferramenta para uso em pesquisa e prática clínica, e que se faz necessária uma avaliação mais aprofundada das propriedades psicométricas dessas ferramentas antes que elas possam cumprir os critérios para uma ferramenta de avaliação padrão ouro, o TFI demonstrou ter a evidência mais robusta de confiabilidade e validade entre 38 instrumentos de avaliação de fragilidade, incluindo o IF e o fenótipo da fragilidade, e

foi o mais extensivamente examinado em termos de propriedades psicométricas (SUTTON et al., 2016).

Para melhor entender os processos biológicos a partir dos quais a fragilidade surge e, por conseguinte avançar em direção a uma definição consensual a respeito de quais elementos devem ser inseridos na sua avaliação/compreensão, seria importante identificar possíveis biomarcadores associados à fragilidade. Estes podem fornecer informações objetivas e mensuráveis para estados normais e/ou patológicos, bem como respostas a intervenções terapêuticas (SANCHIS et al., 2015; WANG; MAXWELL; YU, 2019; AL SAEDI et al., 2019).

2.2.2 Biomarcadores de fragilidade

A conhecida frase do físico britânico William Thomson “Se você não pode medir, não pode melhorar” (GUERVILLE et al., 2020) elucida a razão da busca por biomarcadores de fragilidade, uma vez que a mesma ainda não possui um padrão ouro de diagnóstico bem como biomarcadores específicos. Os biomarcadores de fragilidade podem permitir a identificação daqueles que são mais frágeis mais cedo e um maior rastreamento da fragilidade ao longo do tempo, bem como melhor otimização de tratamentos e intervenções e monitoramento mais fácil para saber se as intervenções estão sendo efetivas (KANE; SINCLAIR, 2019; ZAMPINO; FERRUCCI; SEMBA, 2020).

Diferentes definições de fragilidade, diferentes métodos de avaliação e fisiopatologia complexa tornam a identificação de biomarcadores de fragilidade um desafio e afetam a precisão, especificidade e sensibilidade dos mesmos (XU et al., 2020). Alguns biomarcadores sugeridos incluem marcadores inflamatórios (tais como IL-6, PCR e TNF- α), marcadores hormonais (testosterona, vitamina D), marcadores de coagulação (D-dímero, fibrinogênio) e marcadores nutricionais (albumina) (XU et al., 2020).

Wang et al. (2019), em uma revisão se propuseram a sumarizar os estudos disponíveis que identificaram possíveis biomarcadores de fragilidade. Como resultado, encontraram evidências de que a fragilidade estaria relacionada a alterações cerebrais, desregulação endócrina, inflamação aumentada, disfunção imunológica, desequilíbrio metabólico e estresse oxidativo (WANG; MAXWELL; YU, 2019).

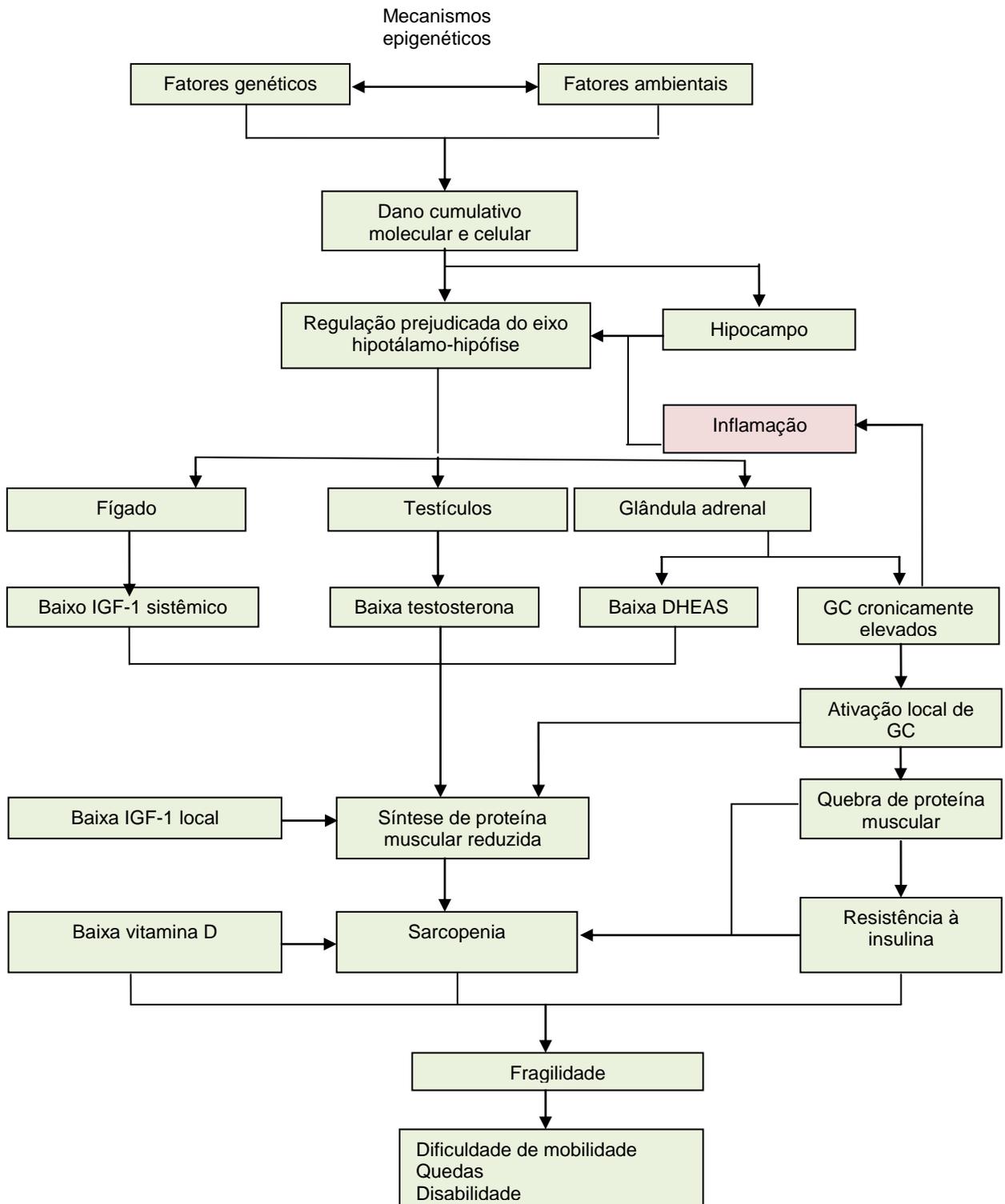
O cérebro e o sistema endócrino estão intrinsecamente ligados através do eixo hipotalâmico-hipofisário, que controla o metabolismo e uso de energia através da ação de sinalização de vários hormônios homeostáticos (CLEGG; HASSAN-SMITH, 2018). Esse eixo tem um papel crucial na regulação do envelhecimento e da fragilidade (Figura 2). A regulação da secreção de glicocorticóides, a sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e a produção de andrógenos (testosterona, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH)) são de fundamental importância, pois déficits nesses sistemas hormonais têm sido associados com fragilidade (CLEGG; HASSAN-SMITH, 2018).

Devido às mudanças fenotípicas da fragilidade serem tão comumente caracterizadas por seu perfil musculoesquelético, muitas das pesquisas que traçam ligações com as mudanças no sistema endócrino se concentraram nos hormônios com efeitos estabelecidos nos sistemas ósseo e muscular. Estes incluem testosterona e seu precursor desidroepiandrosterona (DHEA), hormônio da paratireóide (PTH), vitamina D e IGF-1 (AL SAEDI et al., 2019).

O IGF-1 também é produzido em vários tecidos extra-hepáticos, onde atua localmente como um fator de crescimento autócrino/parácrino sob o controle de vários hormônios (PERRINI et al., 2010). Danos nos mecanismos de ação do IGF-1 podem desempenhar um papel no desenvolvimento da senescência neuronal e sarcopenia, ambas componentes potencialmente envolvidos na fragilidade, uma vez que o IGF-1 regula a produção de muitos fatores de transcrição que afetam a expressão de genes associados à regulação inflamatória e autofagia celular (CLEGG; HASSAN-SMITH, 2018).

Um estudo transversal que teve o objetivo de verificar a associação da fragilidade com níveis de IGF-1 em idosos, onde participaram mais de 4.000 indivíduos, encontrou como resultado, que a fragilidade estava independentemente associada a níveis mais baixos de IGF-1 (DOI et al., 2018). O vínculo entre fragilidade e IGF-1, pode estar relacionado a secreção diminuída deste, o que contribuiria para diminuição do músculo esquelético, massa óssea e força, sendo esses, fatores-chave relacionados à indicadores de fragilidade como fraqueza e inatividade física (WANG; MAXWELL; YU, 2019).

Figura 2. Mecanismos endócrinos potencialmente envolvidos no desenvolvimento da fragilidade



Fonte: Adaptado de CLEGG; HASSAN-SMITH, 2018. DHEAS: dehidroepiandrosterona; GC: glucocorticoide; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina 1.

Outro hormônio que já foi previamente associado à fragilidade é a testosterona (KENNY et al., 2010; SRINIVAS-SHANKAR et al., 2010; CARCAILLON et al., 2012). Wu et al., investigaram a associação de fragilidade em homens e mulheres e demonstraram que a fragilidade estava independentemente associada a baixos níveis de testosterona em ambos os sexos (WU et al., 2010).

Além disso, a suplementação de testosterona já demonstrou ter um efeito benéfico em componentes envolvidos nas manifestações físicas de fragilidade (tais como massa muscular, força e *performance* física) (PARAHIBA et al., 2020; AL SAEDI et al., 2019; KENNY et al., 2010; SRINIVAS-SHANKAR et al., 2010). Dessa forma, um declínio desse hormônio, poderia ser uma parte importante da manifestação da fragilidade, e seu monitoramento pode fornecer informações importantes sobre o declínio funcional do paciente (AL SAEDI et al., 2019).

No ano de 2000, Franceschi et al. combinaram os termos risco aumentado de fragilidade relacionada à idade e aumento de citocinas pró-inflamatórias associado à idade em um novo termo chamado "*inflamm-ageing*" (FRANCESCHI et al., 2000). A ideia chave por trás desse conceito seria que os mediadores solúveis da resposta imune, ou seja, as citocinas inflamatórias desempenham um papel essencial no processo de envelhecimento (VATIC; VON HAEHLING; EBNER, 2020).

O conceito de *inflammaging* tem sido postulado como um mecanismo subjacente de fragilidade, agindo direta ou indiretamente por meio de sua influência negativa em outros sistemas fisiológicos, tendo os estudos que testam essa hipótese, aumentado nos últimos anos, embora conclusões definitivas e claras não tenham sido alcançadas ainda (MARCOS-PÉREZ et al., 2018).

Evidências disponíveis têm apontado uma relação entre inflamação aumentada e fragilidade independentemente da presença de comorbidade clínica significativa, sugerindo uma via fisiopatológica de fragilidade que está relacionada, mas independente de doenças comórbidas (WANG; MAXWELL; YU, 2019). A hipótese de que a aceleração dessa atividade inflamatória de baixo grau possa fornecer uma causa subjacente da síndrome da fragilidade, tem conduzido pesquisas sobre a relação da fragilidade com vários marcadores inflamatórios comuns tais como IL-6, PCR e TNF- α (AL SAEDI et al., 2019).

As citocinas IL-6 e TNF- α , já foram associadas ao estado frágil (MA et al., 2018; MARCOS-PÉREZ et al., 2018; MARCOS-PÉREZ et al., 2020; HSU et al., 2017; HUBBARD et al., 2009; HAMMAMI et al., 2020). Uma revisão sistemática que

avaliou prováveis candidatos a biomarcadores de fragilidade identificou a IL-6 como um convincente possível biomarcador diagnóstico, prognóstico e terapêutico (CARDOSO et al., 2018).

Níveis aumentados de IL-6 e TNF- α também demonstraram se correlacionar com uma série de componentes importantes da fragilidade, incluindo diminuição da massa muscular (VISSER et al., 2002) e força de preensão palmar (KILGOUR et al., 2007). Logo, o papel sistêmico dessas citocinas em vários componentes do fenótipo da fragilidade, fortalece a tese de que sejam biomarcadores-chave (AL SAEDI et al., 2019).

Também, a PCR é outro alvo de interesse na busca por biomarcadores do processo inflamatório envolvido na fragilidade. Da mesma forma que IL-6 e TNF- α , níveis aumentados de PCR mostraram se correlacionar com fragilidade (AL SAEDI et al., 2019; MARCOS-PÉREZ et al., 2018; MARCOS-PÉREZ et al., 2020; VELISSARIS et al., 2017). Uma revisão sistemática com metanálise que se propôs a examinar as evidências a respeito da relação entre inflamação e fragilidade, demonstrou que indivíduos frágeis e pré-frágeis tinham valores significativamente maiores de PCR e IL-6 em relação aos indivíduos não frágeis (SOYSAL et al., 2016).

2.3 Fragilidade na insuficiência cardíaca

Pelo fato da fragilidade ser uma síndrome complexa que predispõe pacientes a desfechos clínicos negativos e baixa qualidade de vida (BOXER; SHAH, KENNY, 2014; VITALE; SPOLETINI; ROSANO, 2018), e pelo alto risco de fragilidade nos pacientes com IC, esses devem ser rastreados de forma eficaz (BOXER; SHAH; KENNY, 2014).

Os sintomas de IC, especialmente em estágios avançados, se sobrepõem consideravelmente com as manifestações da fragilidade, sendo fraqueza, intolerância ao exercício, fadiga, exaustão e caquexia comumente associados às duas condições (JHA et al., 2015; JOSEPH; RICH, 2017).

A prevalência de fragilidade em pacientes com IC é estimada em torno de 40% (DENFELD et al., 2017; MARENGONI et al., 2020). Em uma revisão sistemática e metanálise foi demonstrado que a prevalência geral estimada de fragilidade na IC foi de 44,5% (IC95% 36,2%-52,8%; $z=10,54$; $p < 0,001$), onde a prevalência foi ligeiramente menor entre os estudos que avaliaram a fragilidade com

parâmetros físicos (42,9%, $z=9,05$; $p < 0,001$) e ligeiramente maior entre os estudos que avaliaram a fragilidade de forma multidimensional (47,4%, $z=5,66$; $p < 0,001$) (DENFELD et al., 2017). Também, outra recente revisão sistemática com metanálise, avaliou a associação da IC com fragilidade e encontrou uma prevalência de 40% de fragilidade e 46% de pré-fragilidade em pacientes com IC, e ainda, que pessoas com IC têm um aumento de 3,4 vezes mais chances de desenvolver fragilidade (MARENGONI et al., 2020).

Além de bastante prevalente, a fragilidade também tem demonstrado ser um forte preditor de desfechos negativos nessa população (VIDÁN et al., 2016; VITALE; SPOLETINI; ROSANO, 2018; ZHANG et al., 2018; YANG et al., 2018). Uma revisão sistemática com metanálise publicada no *Journal of American Heart Association*, resumizou as evidências disponíveis acerca do risco de mortalidade e incidência de hospitalização em pacientes frágeis com IC em comparação aos não frágeis. Como resultado, demonstraram que a fragilidade foi significativamente associada a um risco aumentado de mortalidade (*Hazard Ratio* (HR), 1,54; IC95%, 1,34-1,75; $P < 0,001$) e incidência de hospitalização (HR, 1,56; IC95%, 1,36-1,78; $P < 0,001$) em pacientes com IC (YANG et al., 2018). Também, Weng et al. (2021), em um estudo de coorte retrospectivo que examinou os efeitos da funcionalidade física e da fragilidade em 811 pacientes idosos com e sem IC, demonstraram que fragilidade e diminuição da função física foram mais prevalentes em pacientes com IC (WENG et al., 2021).

Um recente estudo investigou as causas de morte e hospitalizações em pacientes ambulatoriais com IC, sua relação com fragilidade, e a associação desta, com taxas de não prescrição de terapias baseadas em evidências. Foram avaliados 467 pacientes ambulatoriais, e destes, 44% foram considerados frágeis (de acordo com a *Clinical Frailty Scale*) e dentre os pacientes que possuíam ICFeR, aqueles que eram frágeis (40%) eram menos propensos a estar com o tratamento farmacológico otimizado, com muitos não recebendo inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (frágil: 25% vs. não frágil: 4%), betabloqueador (frágil: 16% vs. não frágil: 8%) ou antagonistas do receptor de mineralocorticóide (frágil: 50% vs. não frágil: 41%). Em um ano, ocorreram 56 mortes e 322 hospitalizações, sendo que 82% das mortes e 67% das hospitalizações ocorreram em pacientes frágeis (SZE et al., 2021).

Também, em um estudo que se propôs investigar a prevalência de fragilidade em uma coorte comunitária de pacientes com IC e determinar se a mesma está associada à utilização de serviços de saúde, foi demonstrado que a fragilidade (que foi avaliada através do fenótipo da fragilidade modificado) foi comum entre pacientes com IC da amostra (19% frágil, 55% pré-frágil) e que também foi uma forte e independente preditora de consultas e hospitalizações no setor de emergência, e que pelo fato da fragilidade ser potencialmente modificável, ela deve ser incorporada na avaliação clínica de pacientes com IC (MCNALLAN et al., 2013)

Embora já esteja bem estabelecido que a fragilidade possa impactar de forma significativa no prognóstico desses pacientes, ainda não há uma ferramenta específica e validada para se avaliar fragilidade nessa população. Em 2019, a *Heart Failure Association* (HFA) da *European Society of Cardiology* (ESC) em um posicionamento, sugeriu que a fragilidade deve ser definida em pacientes com IC como “um estado dinâmico multidimensional, independente da idade, que torna o indivíduo com IC mais vulnerável ao efeito de estressores”, sugerindo que a fragilidade nessa população deve ser avaliada através de quatro domínios: Clínico, funcional, psico-cognitivo e social (VITALE et al., 2019). Cada domínio cobre diferentes variáveis, incluindo comorbidades (domínio clínico), comprometimento cognitivo e distúrbios do humor, como depressão (cognitivo-psicológico), deficiência física, sarcopenia ou caquexia (funcional), e isolamento ou ausência de cuidador (social) (TOMASONI et al., 2020). Esses domínios derivam de uma publicação anterior realizada por Gorodeski et al. (2018), que sugere esses quatro domínios como os principais contribuintes de desfechos em saúde em idosos com IC (GORODESKI et al., 2018). Embora a HFA deixe claro que um futuro escore para se avaliar fragilidade em pacientes com IC precisa fundamentalmente englobar esses quatro domínios, até o momento, essa ferramenta/instrumento não se encontra disponível.

Sze et al. (2019), comparando três instrumentos de fragilidade (Fenótipo da fragilidade, *Edmonton frailty score* e IF) em pacientes com IC, encontraram que menos da metade dos pacientes classificados como frágeis com um dos instrumentos de fragilidade foram classificados da mesma forma quando todos os três instrumentos diferentes foram usados simultaneamente (SZE et al., 2019; VITALE et al., 2019). Isso reforça as heterogeneidades encontradas entre os estudos e a necessidade de um método específico e validado para se avaliar

fragilidade na IC. As diferenças na avaliação da fragilidade e do instrumento de escolha (principalmente no que se refere à avaliação física ou multidimensional da fragilidade) tornam difícil formular conclusões claras e definitivas sobre o tema bem como a busca por possíveis biomarcadores (VITALE et al., 2019; TESTA et al., 2020).

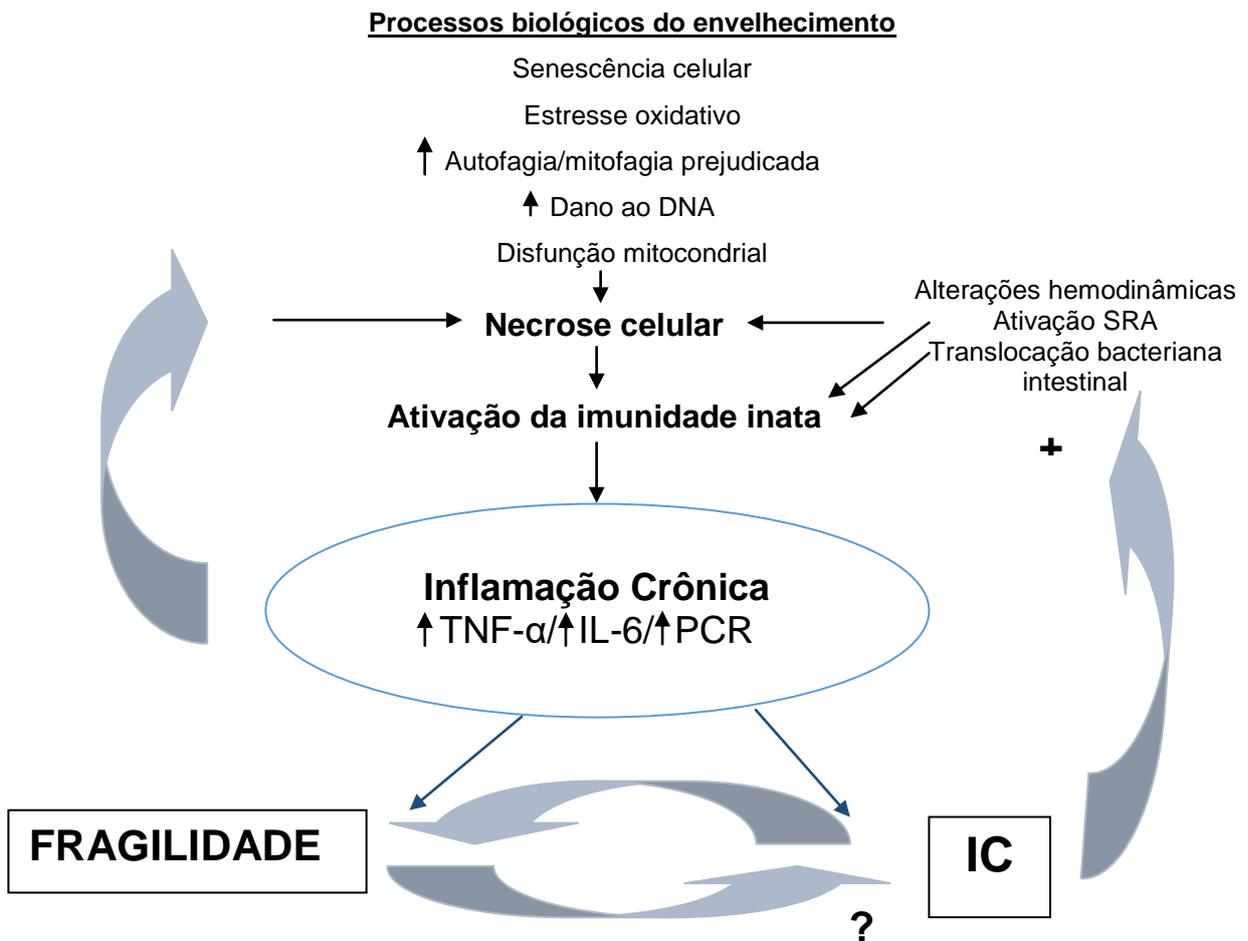
Além de ter a idade como fator de risco comum, a IC e a fragilidade compartilham alguns mecanismos fisiopatológicos, como inflamação crônica, disfunção do sistema imunológico e desregulação neuroendócrina (MARENGONI et al., 2020; PANDEY; KITZMAN; REEVES, 2019). As vias fisiopatológicas comuns à IC e à fragilidade parecem envolver uma cascata multissistêmica que inclui distúrbios e desregulação nas vias neuro-hormonais, metabólicas, inflamatórias e imunológicas, levando a um estado catabólico aumentado, estresse oxidativo e liberação de sinais pró-inflamatórios (VITALE et al., 2019). Devido a esse compartilhamento de vias fisiopatológicas, não é de surpreender que a IC e a fragilidade sejam estreitamente associadas em estudos observacionais e é provável que a IC acelere o estado frágil (BOXER; SHAH; KENNY, 2014).

Embora existam muitos mecanismos fisiopatológicos, alguns processos parecem potencializar uns aos outros. Um dos pontos chave do fenótipo frágil (FRIED et al., 2001) é a perda de massa muscular e força muscular (sarcopenia), fora de proporção para o que é esperado do envelhecimento normal (JOYCE, 2016). Logo, baixos níveis de marcadores associados a estes parâmetros (tais como testosterona e IGF-1) poderiam hipoteticamente estar associados à fragilidade na população com IC. Dessa forma, a fragilidade na IC seria caracterizada não só pela insuficiência miocárdica, mas também insuficiência metabólica concomitante (JOSEPH; RICH, 2017).

O processo de *inflammageing* é comum tanto a fragilidade como a IC (Figura 3). Os mecanismos potenciais que caracterizam este processo incluem suscetibilidade genética, obesidade central, aumento da permeabilidade intestinal, alterações na composição da microbiota, senescência celular, estresse oxidativo causado por mitocôndrias disfuncionais, desregulação das células imunes e infecções crônicas, sendo este estado um fator de risco para doenças cardiovasculares (FERRUCCI; FABBRI, 2018). Uma hipótese seria de que a inflamação poderia afetar a doença cardiovascular, a multimorbidade e a fragilidade,

ao inibir os fatores de crescimento, aumentar o catabolismo e interferir na sinalização homeostática (FERRUCCI; FABRI, 2018).

Figura 3. Possível ligação fisiopatológica inflamatória entre os processos de fragilidade e insuficiência cardíaca que ocorrem com o envelhecimento



Fonte: adaptado de BELLUMKONDA et al., 2017. DNA: ácido desoxirribonucleico; IC: insuficiência cardíaca; IL-6: interleucina 6; PCR: proteína-C reativa; SRA: sistema renina-angiotensina; TNF- α : fator de necrose tumoral- α .

Embora as evidências sejam escassas, a associação entre biomarcadores inflamatórios e fragilidade em pacientes com IC já foi avaliada em alguns estudos. Abou-Raya et al., (2009) em um estudo, demonstraram que os níveis de TNF- α e IL-6, estavam significativamente aumentados em pacientes com IC em comparação ao grupo controle, sendo os níveis de TNF- α e IL-6 mais elevados naqueles pacientes com IC que tinham escores de fragilidade mais elevados (ABOU-RAYA; ABOU-

RAYA, 2009). Também, outro estudo (PAVONE et al., 2019) encontrou que os níveis de IL-6 eram maiores em pacientes frágeis em relação aos não frágeis. Ainda, Boxer et al. (2008) também encontraram uma correlação positiva entre a pontuação do fenótipo da fragilidade com níveis de PCR-US e IL-6.

Diversos estudos têm demonstrado que a fragilidade está associada ao aumento na utilização de serviços de saúde, hospitalizações, agravamento da IC e mortalidade, e ainda, a fragilidade também pode predispor pacientes com diagnóstico de IC a descompensarem em um limiar inferior e, por conseguinte, requerem hospitalizações mais frequentes (UCHMANOWICZ et al., 2014; AFILALO et al, 2014; ZHANG et al, 2018). Logo, a identificação de indivíduos com risco aumentado para a fragilidade é importante, pois eles podem se beneficiar de intervenções terapêuticas precoces (UCHMANOWICZ et al., 2014; AFILALO et al, 2014; ZHANG et al, 2018). Segundo Joyce (2016), a avaliação da fragilidade nesses pacientes parece fornecer informações prognósticas não capturadas pela avaliação de risco tradicional (JOYCE, 2016).

3 JUSTIFICATIVA

Como visto anteriormente a fragilidade pode estar relacionada à progressão, manifestações e prognóstico da IC. A avaliação de fragilidade em pacientes com IC pode melhor estabelecer uma estratégia de cuidado dessa população.

As vias bidirecionais entre ambas as síndromes permanecem não totalmente compreendidas, e os biomarcadores podem auxiliar a melhor determinar essa relação, e embora, diversos destes venham sendo estudados, ainda não há na literatura biomarcadores definidos para avaliar fragilidade, especialmente sob a perspectiva de populações com doenças cardiovasculares.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar a fragilidade através de abordagem física (fenótipo da fragilidade) e multidimensional (TFI) em pacientes com IC e analisar sua associação com biomarcadores inflamatórios e humorais.

4.2 Objetivos específicos

Em pacientes com IC:

- Avaliar a associação da fragilidade com características clínicas e demográficas;
- Avaliar a prevalência de fragilidade através de abordagem física (fenótipo da fragilidade) e multidimensional (TFI);
- Analisar a associação da fragilidade com níveis de biomarcadores inflamatórios e humorais (PCR-US, TNF- α , IL-6, IGF-1 e testosterona total).

5 REFERENCIAS

ABOU-RAYA, S.; ABOU-RAYA, A. Osteoporosis and congestive heart failure (CHF) in the elderly patient: double disease burden. **Arch Gerontol Geriatr**, v. 49, n. 2, p. 250-254, 2009.

AFILALO, J. et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. **Am Coll Cardiol**, v. 63, n. 8, p. 747-762, 2014.

AL SAEDI, A. et al. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. **Clin Interv Aging**, v. 14, p. 389, 2019.

ALBUQUERQUE, D.C. et al. I registro brasileiro de insuficiência cardíaca—aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. **Arq Bras Cardiol**, v. 104, n. 6, p. 433-442, 2015.

ANDRADE, J.M. et al. Frailty profile in Brazilian older adults: ELSI Brazil. **Rev Saude Publica**, v. 52, p. 17s, 2018.

BELLUMKONDA, L. et al. Pathophysiology of heart failure and frailty: a common inflammatory origin? **Aging Cell**, v. 16, n. 3, p. 444-450, 2017.

BOHN, L. et al. Portals to frailty? Data-driven analyses detect early frailty profiles. **Alzheimers Res Ther**, v. 13, n. 1, p. 1-12, 2021.

BOXER, R.S. et al. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. **J Am Geriatr Soc**, v. 56, n. 3, p. 454-461, 2008.

BOXER, R.S.; SHAH, K.B.; KENNY, A.M. Frailty and prognosis in advanced heart failure. **Curr Opin Support Palliat Care**, v. 8, n. 1, p. 25-29, 2014.

BRIGGS, A.M.; ARAUJO DE CARVALHO, I. Actions required to implement integrated care for older people in the community using the World Health Organization's ICOPE approach: a global Delphi consensus study. **PLoS One**, v. 13, n. 10, p. e0205533, 2018.

CARCAILLON, L. et al. Sex differences in the association between serum levels of testosterone and frailty in an elderly population: the Toledo Study for Healthy Aging. **PLoS One**, v. 7, n. 3, p. e32401, 2012.

CARDOSO, A.L. et al. Towards frailty biomarkers: candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases. **Ageing Res Rev**, v. 47, p. 214-277, 2018.

CESARI, M. et al. Frailty: an emerging public health priority. **J Am Med Dir Assoc**, v. 17, n. 3, p. 188-192, 2016.

CHEW, J. et al. Serum myostatin and IGF-1 as gender-specific biomarkers of frailty and low muscle mass in community-dwelling older adults. **J Nutr Health Aging**, v. 23, n. 10, p. 979-986, 2019.

CHU, W. et al. The relationship between depression and frailty in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis of 84,351 older adults. **J Nurs Scholarsh**, v. 51, n. 5, p. 547-559, 2019.

CLEGG, A.; HASSAN-SMITH, Z. Frailty and the endocrine system. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 6, n. 9, p. 743-752, 2018.

COLLARD, R.M. et al. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. **J Am Geriatr Soc**, v. 60, n. 8, p. 1487-1492, 2012.

CROCKER, T.F. et al. Quality of life is substantially worse for community-dwelling older people living with frailty: systematic review and meta-analysis. **Qual Life Res**, v. 28, n. 8, p. 2041-2056, 2019.

DE SOUSA, M.M. et al. Associação das condições sociais e clínicas à qualidade de vida de pacientes com insuficiência cardíaca. **Rev Gaúcha Enferm**, v. 38, n. 2, 2017.

DENFELD, Q.E. et al. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. **Int J Cardiol**, v. 236, p. 283-289, 2017.

DENT, E. et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. **Lancet**, v. 394, n. 10206, p. 1376-1386, 2019.

DOI, T. et al. Association between insulin-like growth factor-1 and frailty among older adults. **J Nutr Health Aging**, v. 22, n. 1, p. 68-72, 2018.

ENSRUD, K.E. et al. Frailty phenotype and healthcare costs and utilization in older women. **J Am Geriatr Soc**, v. 66, n. 7, p. 1276-1283, 2018.

FERRUCCI, L.; FABRI, E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. **Nat Rev Cardiol**, v. 15, n. 9, p. 505-522, 2018.

FRANCESCHI, C. et al. Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. **Ann N Y Acad Sci**, v. 908, n. 1, p. 244-254, 2000.

FRANCESCHI, C. et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. **Front Med**, v. 5, p. 61, 2018.

FRIED, L.P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 56, n. 3, p. M146-M157, 2001.

FULOP, T. et al. Frailty, inflammation and immunosenescence. **Frailty in Aging**, v. 41, p. 26-40, 2015.

GILBERT, T. et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. **Lancet**, v. 391, n. 10132, p. 1775-1782, 2018.

GOBBENS, R.J.J. et al. The Tilburg Frailty Indicator (TFI): new evidence for its validity. **Clin Interv Aging**, v. 15, p. 265, 2020.

GOBBENS, R.J.J. et al. The Tilburg frailty indicator: psychometric properties. **J Am Med Dir Assoc**, v. 11, n. 5, p. 344-355, 2010.

GORODESKI, E.Z. et al. Domain management approach to heart failure in the geriatric patient: present and future. **J Am Coll Cardiol**, v. 71, n. 17, p. 1921-1936, 2018.

GROENEWEGEN, A. et al. Epidemiology of heart failure. **ESC Heart Fail**, v. 22, n. 8, p. 1342-1356, 2020.

GROSSMAN, S; PORTH, C.M. **Porth - Fisiopatologia**. Guanabara Koogan, 2015, 9ª edição, p. 911-911. ISBN 8527728079.

GUERVILLE, F. et al. Revisiting the hallmarks of aging to identify markers of biological age. **J Prev Alzheimers Dis**, v. 7, n. 1, p. 56-64, 2020.

HAMMAMI, S. et al. Evaluation of pro-inflammatory cytokines in frail Tunisian older adults. **Plos one**, v. 15, n. 11, p. e0242152, 2020.

HAYS, H. Home care of the frail elderly and the terminally ill. **Can Fam Physician**, v. 30, p. 665, 1984.

HOGAN, D.B. Models, definitions, and criteria for frailty. **Conn's handbook of models for human aging**, p. 35-44, 2018.

HOOGENDIJK, E.O. et al. Frailty: implications for clinical practice and public health. **Lancet**, v. 394, n. 10206, p. 1365-1375, 2019.

HSU, B. et al. Cross-sectional and longitudinal relationships between inflammatory biomarkers and frailty in community-dwelling older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 2017, v. 00, n. 00, p. 1-7, 2017.

HUBBARD, R.E. et al. Inflammation and frailty measures in older people. **J Cell Mol Med**, v. 13, n. 9b, p. 3103-3109, 2009.

JHA, S.R. et al. Frailty in advanced heart failure: a systematic review. **Heart Fail Rev**, v. 20, n. 5, p. 553-560, 2015.

JOSEPH, P. et al. A multinational registry to study the characteristics and outcomes of heart failure patients: The global congestive heart failure (G-CHF) registry. **Am Heart J**, v. 227, p. 56-63, 2020.

JOSEPH, S.M.; RICH, M.W. Targeting frailty in heart failure. **Curr Treat Options Cardiovasc Med**, v. 19, n. 4, p. 31, 2017.

JOYCE, E. Frailty in advanced heart failure. **Heart Fail Clin**, v. 12, n. 3, p. 363-374, 2016.

KANE, A. E.; SINCLAIR, D.A. Frailty biomarkers in humans and rodents: current approaches and future advances. **Mech Ageing Dev**, v. 180, p. 117-128, 2019.

KEHLER, D. S. et al. Prevalence of frailty in Canadians 18–79 years old in the Canadian Health Measures Survey. **BMC Geriatr**, v. 17, n. 1, p. 1-8, 2017.

KENNY, A.M. et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. **J Am Geriatr Soc**, v. 58, n. 6, p. 1134-1143, 2010.

KILGOUR, A.H.M. et al. Seropositivity for CMV and IL-6 levels are associated with grip strength and muscle size in the elderly. **Immun Ageing**, v. 10, n. 1, p. 1-8, 2013.

KOJIMA, G. et al. Association between frailty and quality of life among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. **J Epidemiol Community Health**, v. 70, n. 7, p. 716-721, 2016.

LAINŠČAK, Mitja et al. Sex-and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. **Eur J Heart Fail**, v. 22, n. 1, p. 92-102, 2020.

LAWSON, C.A. et al. 20-year trends in cause-specific heart failure outcomes by sex, socioeconomic status, and place of diagnosis: a population-based study. **Lancet Public Health**, v. 4, n. 8, p. e406-e420, 2019.

LEME, D.E.C. et al. Estudo do impacto da fragilidade, multimorbidade e incapacidade funcional na sobrevivência de idosos ambulatoriais. **Cien Saude Colet**, v. 24, p. 137-146, 2019.

LOURENÇO, R.A. et al. Consenso brasileiro de fragilidade em idosos: conceitos, epidemiologia e instrumentos de avaliação. **Geriatr Gerontol Aging**, v. 12, n. 2, p. 121-135, 2018.

MA, L. et al. Elevated serum IL-6 and adiponectin levels are associated with frailty and physical function in Chinese older adults. **Clin Interv Aging**, v. 13, p. 2013, 2018.

MAJID, Z. et al. Global frailty: The role of ethnicity, migration and socioeconomic factors. **Maturitas**, v. 139, p. 33-41, 2020.

MARCOS-PÉREZ, D. et al. Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. **Geroscience**, v.42, p. 1-23, 2020.

MARCOS-PÉREZ, D. et al. Frailty in older adults is associated with plasma concentrations of inflammatory mediators but not with lymphocyte subpopulations. **Front Immunol**, v. 9, p. 1056, 2018.

MARENGONI, A. et al. Heart failure, frailty, and pre-frailty: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Int J Cardiol**, v. 316, p. 161-171, 2020.

MARTIN, F.C.; RANHOFF, A.H. Frailty and Sarcopenia. **Orthogeriatrics**, p. 53-65, 2020.

MATA, F. A.F. et al. Prevalence of frailty in Latin America and the Caribbean: a Systematic Review and Meta-analysis. **PloS One**, v. 11, n. 8, p. 1-18, 2016.

MCNALLAN, S.M. et al. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. **JACC Heart Fail**, v. 1, n. 2, p. 135-141, 2013.

MELLO, A.C; ENGSTROM, E.M; ALVES, L.C. Fatores sociodemográficos e de saúde associados à fragilidade em idosos: uma revisão sistemática de literatura. **Cad Saude Publica**, v. 30, n. 6, p. 1143-1168, 2014.

MITNITSKI, A.B.; MOGILNER, A.J.; ROCKWOOD, K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. **ScientificWorldJournal**, v. 1, p. 323-336, 2001.

MITTER, S.S.; YANCY, C.W. Contemporary approaches to patients with heart failure. **Cardiol Clin**, v. 35, n. 2, p. 261-271, 2017.

MORLEY, J.E. et al. Frailty consensus: a call to action. **J Am Med Dir Assoc**, v. 14, n. 6, p. 392-397, 2013.

PANDEY, A.; KITZMAN, D.; REEVES, G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment, and management. **JACC Heart Fail**, v. 7, n. 12, p. 1001-1011, 2019.

PARAHIBA, Suená Medeiros et al. Effect of testosterone supplementation on sarcopenic components in middle-aged and elderly men: A systematic review and meta-analysis. **Exp Gerontol**, p. 111106, 2020.

PAVONE, N. et al. The “Heart Valve Clinic” Pathway for the Management of Frail Patients with Valvular Heart Disease: From “One for All” to “All for One”. **Crit Pathw Cardiol**, v. 18, n. 2, p. 61-65, 2019.

PERRINI, S. et al. The GH/IGF1 axis and signaling pathways in the muscle and bone: mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and osteoporosis. **J Endocrinol**, v. 205, p. 201-210, 2010.

PETERMANN-ROCHA, F. et al. Frailty, sarcopenia, cachexia and malnutrition as comorbid conditions and their associations with mortality: a prospective study from UK Biobank. **J Public Health (Oxf)**, 2021.

PILOTTO, A. et al. A multidimensional approach to frailty in older people. **Ageing Res Rev**, v. 60, p. 101047, 2020.

PONIKOWSKI, P. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur Heart J**, v. 37, n. 27, p. 2129-2200, 2016.

ROCKWOOD, K.; MITNITSKI, A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 62, n. 7, p. 722-727, 2007.

ROHDE, L.E.P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arq Bras Cardiol**, v. 111, n. 3, p. 436-539, 2018.

SANCHIS, J. et al. Usefulness of clinical data and biomarkers for the identification of frailty after acute coronary syndromes. **Can J Cardiol**, v. 31, n. 12, p. 1462-1468, 2015.

SINGH, M. et al. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. In: **Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes**, v. 83, n. 10, p. 1146-1153, 2008.

SOYSAL, P. et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. **Ageing Res Rev**, v. 31, p. 1-8, 2016.

SOYSAL, P. et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. **Ageing Res Rev**, v. 36, p. 78-87, 2017.

SRINIVAS-SHANKAR, U. et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, n. 2, p. 639-650, 2010.

SUTTON, J.L. et al. Psychometric properties of multicomponent tools designed to assess frailty in older adults: A systematic review. **BMC Geriatr**, v. 16, n. 1, p. 1-20, 2016.

SZE, S. et al. Effect of frailty on treatment, hospitalisation and death in patients with chronic heart failure. **Clin Res Cardiol**, p. 1-10, 2021.

SZE, S. et al. Identification of frailty in chronic heart failure. **JACC Heart Fail**, v. 7, n. 4, p. 291-302, 2019.

TANAI, E.; FRANTZ, S. Pathophysiology of heart failure. **Compr Physiol**, v. 6, n. 1, p. 187-214, 2011.

TESTA, G. et al. Physical vs. multidimensional frailty in older adults with and without heart failure. **ESC Heart Fail**, v. 7, n. 3, p. 1371-1380, 2020.

THILLAINADESAN, J.; SCOTT, I.A.; LE COUTEUR, D.G. Frailty, a multisystem ageing syndrome. **Age Ageing**, v. 49, n. 5, p. 758-763, 2020.

TOMASONI, D. et al. Heart failure in the last year: progress and perspective. **ESC Heart Fail**, v. 7, p.3505–3530, 2020.

UCHMANOWICZ, I. et al. Frailty in heart failure. **Curr Heart Fail Rep**, v. 11, n. 3, p. 266-273, 2014.

UCHMANOWICZ, I. et al. Heart failure and problems with frailty syndrome: why it is time to care about frailty syndrome in heart failure. **Card Fail Rev**, v. 5, n. 1, p. 37, 2019.

VATIC, M.; VON HAEHLING, S.; EBNER, N. Inflammatory biomarkers of frailty. **Exp gerontol**, v. 133, p. 110858, 2020.

VELISSARIS, D. et al. C-reactive protein and frailty in the elderly: a literature review. **J Clin Med Res**, v. 9, n. 6, p. 461, 2017.

VERMEIREN, S. et al. Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. **J Am Med Dir Assoc**, v. 17, n. 12, p. 1163. e1-1163. e17, 2016.

VERONESE, N. et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. **Ageing Res Rev**, v. 35, p. 63-73, 2017.

VERONESE, N. **Frailty and Cardiovascular Diseases**. Springer International Publishing, 2020, v.1216. E-book. ISBN: 978-3-030-33330-0. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-33330-0>. Acesso em: 14 de Março de 2021.

VIDÁN, M.T. et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. **Eur J Heart Fail**, v. 18, n. 7, p. 869-875, 2016.

VISSER, M. et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 57, n. 5, p. M326-M332, 2002.

VITALE, C. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. **ESC Heart Fail**, v. 21, n. 11, p. 1299-1305, 2019.

VITALE, C.; SPOLETINI, I.; ROSANO, G.M.C. Frailty in heart failure: implications for management. **Card Fail Rev**, v. 4, n. 2, p. 104, 2018.

WAJNER, A. et al. Causas e preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes que internam com ou por Insuficiência Cardíaca em Hospital Terciário no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 4, p. 321-330, 2017.

WANG, J.; MAXWELL, C.A.; YU, F. Biological processes and biomarkers related to frailty in older adults: a state-of-the-science literature review. **Biol Res Nurs**, v. 21, n. 1, p. 80-106, 2019.

WENG, S.C. et al. Physical frailty and long-term mortality in older people with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction: a retrospective longitudinal study. **BMC geriatrics**, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2021.

WU, I.C. et al. Low serum testosterone and frailty in older men and women. **Maturitas**, v. 67, n. 4, p. 348-352, 2010.

XU, L. et al. Clinical Frailty Scale and Biomarkers for Assessing Frailty in Elder Inpatients in China. **J Nutr Health Aging**, p. 1-7, 2020.

YANCY, C.W. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **Am Coll Cardiol**, v. 62, n. 16, p. e147-e239, 2013.

YANG, X. et al. Impact of frailty on mortality and hospitalization in chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Heart Assoc**, v. 7, n. 23, p. e008251, 2018.

ZAMPINO, M.; FERRUCCI, L.; SEMBA, R.D. Biomarkers in the path from cellular senescence to frailty. **Exp Gerontol**, v. 129, p. 110750, 2020.

ZHANG, Y. et al. Frailty and clinical outcomes in heart failure: a systematic review and meta-analysis. **J Am Med Dir Assoc**, v. 19, n. 11, p. 1003-1008. e1, 2018.

6 ARTIGO ORIGINAL

Título: C-REACTIVE PROTEIN AS A PROMISING FRAILTY BIOMARKER IN HEART FAILURE PATIENTS.

Revista: Internacional Journal of Cardiology.

Fator de impacto: 3.229.

PROTEINA-C REATIVA COMO UM PROMISSOR BIOMARCADOR DE FRAGILIDADE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Édina Caroline Ternus Ribeiro^{a,b*}, MD - edinaternus@gmail.com

Tamirys Delazeri Sangali^{b*}, MD - tamirysds@gmail.com

Ingrid Schweigert Perry^{c*}, MD, PhD - atputp@gmail.com

Gabriela Corrêa Souza^{a,b*}, MD, PhD - gcsouza@hcpa.edu.br

* Este autor se responsabiliza por todos os aspectos da confiabilidade e ausência de parcialidade dos dados apresentados e sua interpretação discutida.

^aHospital de Clínicas de Porto Alegre, 2350 Ramiro Barcelos Street, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

^bGraduate Program in Food, Nutrition and Health, Medical School, Federal University of Rio Grande do Sul, 2400 Ramiro Barcelos Street, 2nd floor, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil;

^cFood and Nutrition Research Center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre/Federal University of Rio Grande do Sul, 2350 Ramiro Barcelos Street, 2nd floor of the Clinical Research Center, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

Autor correspondente: Gabriela Corrêa Souza- gcsouza@hcpa.edu.br. 2350 Ramiro Barcelos Street, bloc C, 6th floor, room 660, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. Phone: + 55-51-3359-6218.

Fontes de suporte: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta ou análise de dados, na decisão de publicar ou na preparação do manuscrito.

Declaração de interesse: Nenhum.

HIGHLIGHTS

- A fragilidade comumente coexiste com a insuficiência cardíaca;
- Rotas fisiopatológicas comuns parecem ser compartilhadas por ambas as síndromes;
- Neste estudo, níveis elevados de PCR-US foram associados à fragilidade;
- A PCR-US pode ser um biomarcador de fragilidade promissor em pacientes com Insuficiência cardíaca, sendo a inflamação uma via fisiopatológica importante dessa relação.

RESUMO

Introdução: A fragilidade comumente coexiste com a insuficiência cardíaca (IC) e embora ambas venham sendo associadas à desregulação neuro-hormonal, inflamação, catabolismo e disfunções músculo esqueléticas, ainda não há biomarcadores definidos para se avaliar fragilidade, especialmente sob perspectiva de populações com doenças cardiovasculares. **Métodos e resultados:** Estudo transversal com 106 pacientes ambulatoriais com IC e idade ≥ 60 anos, que teve como objetivo avaliar a fragilidade através de abordagem física (fenótipo da fragilidade) e multidimensional (Indicador de Fragilidade de Tilburg [TFI]) e analisar sua associação com biomarcadores inflamatórios e humorais (proteína C reativa ultrasensível [PCR-US], interleucina-6, fator de necrose tumoral- α , fator de semelhante crescimento à insulina-1 e testosterona total), características clínicas e capacidade funcional. Em análise univariada, a PCR-US foi associada à fragilidade tanto na avaliação pelo fenótipo, quanto pelo TFI (RP=1,005, Intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,001-1,009, $p=0,027$ e RP=1,015, IC95% 1,006-1,024, $p=0,001$, respectivamente), tendo esta permanecido significativa no modelo multivariado final na avaliação da fragilidade pelo fenótipo (RP=1,004, IC95% 1,001-1,008, $p=0,025$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos para os demais biomarcadores analisados. Também, a fragilidade foi associada a pior capacidade funcional, tratamento farmacológico não otimizado, maior número de medicamentos em uso idade, sexo feminino, e maior número de comorbidades existentes/presentes. **Conclusão:** A fragilidade está associada a níveis mais altos de PCR-US em pacientes com IC, podendo ser considerado como um biomarcador de fragilidade promissor nesta população e sugerindo a inflamação como uma importante rota fisiopatológica da relação IC/fragilidade.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca, Fragilidade, Biomarcadores, Inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Frailty commonly coexists with heart failure (HF) and although both have been associated with neurohormonal dysregulation, inflammation, catabolism and skeletal muscle dysfunction, there are still no defined biomarkers to assess frailty, especially from the perspective of populations with cardiovascular diseases.

Methods and results: Cross-sectional study with 106 outpatients with HF and age ≥ 60 years, which aimed to assess frailty through a physical (frailty phenotype) and multidimensional (Tilburg Frailty Indicator (TFI)) approach and to analyze its association with inflammatory and humoral biomarkers (high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6, tumor necrosis factor- α , Insulin-like growth factor-1 and total testosterone), clinical characteristics and functional capacity. In univariate analysis, hs-CRP was associated with frailty in both phenotype and TFI assessment (PR=1.005, 95% confidence interval (95% CI) 1.001-1.009, $p=0.027$ and PR=1.015, 95% CI 1.006-1.024, $p=0.001$, respectively), which remained significant in the final multivariate model in the assessment of frailty by the phenotype (PR=1.004, 95% CI 1.001-1.008, $p=0.025$). There was no statistically significant difference between groups for the other biomarkers analyzed. Also, frailty was associated with worse functional capacity, non-optimized pharmacological treatment and a greater number of drugs in use, age, female sex, and a greater number of comorbidities.

Conclusion: Frailty is associated with higher levels of hs-CRP, which can to indicate this as a promising biomarker of frailty in this population and inflammation as an important pathophysiological route of the HF/frailty relationship.

Keywords: Heart Failure, Frailty, Biomarkers, Inflammation.

1. INTRODUÇÃO

A Insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome clínica com sintomas e ou sinais causados por uma anormalidade cardíaca estrutural e/ou funcional e corroborada por níveis elevados de peptídeo natriurético e/ou evidência objetiva de congestão pulmonar ou sistêmica [1]. Devido ao envelhecimento e à natureza cada vez mais complexa das comorbidades que afetam essa população, a fragilidade tornou-se um tema prioritário na medicina cardiovascular e emergiu como área significativa de pesquisa em IC [2,3].

A fragilidade é uma síndrome biológica, definida como um estado de maior vulnerabilidade a fatores de estresse endógenos e exógenos, resultantes da diminuição das reservas fisiológicas e da disfunção e desregulação de múltiplos sistemas, que interferem na homeostase e na resposta ao estresse [3,4]. A *Heart Failure Association* (HFA) da *European Society of Cardiology* (ESC) em um recente posicionamento [5], sugere que a fragilidade deve ser definida no paciente com IC como um estado dinâmico multidimensional, independente da idade, que torna o indivíduo mais vulnerável ao efeito de estressores. Sintomas e aspectos relacionados à IC se sobrepõem consideravelmente as manifestações de fragilidade, sendo fraqueza, intolerância ao exercício, fadiga, exaustão, caquexia e pior qualidade de vida, comumente associados às duas condições [3,6].

Tanto a fragilidade como a IC, tem sido associadas à desregulação neuro-hormonal, inflamação, catabolismo e disfunções músculo esqueléticas [7]. Biomarcadores inflamatórios, incluindo interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína C-reativa (PCR) e mecanismos neuro-hormonais desregulados, incluindo aqueles que envolvem a regulação do cortisol e o eixo de sinalização do hormônio do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), são conhecidos por sustentar o desenvolvimento e a progressão da doença na IC crônica, contribuindo para a perda muscular e a caquexia cardíaca, que frequentemente são relacionados como mediadores biológicos da fragilidade [6,8,9].

Logo, a fragilidade pode estar relacionada à progressão, manifestações e prognóstico da IC. A avaliação de fragilidade em pacientes com IC pode melhor estabelecer uma estratégia de cuidado dessa população. As vias bidirecionais entre ambas as síndromes permanecem não totalmente compreendidas, e os biomarcadores podem auxiliar a melhor determinar essa relação, e embora, diversos

destes venham sendo estudados, ainda não há na literatura biomarcadores específicos para avaliar fragilidade, especialmente sob a perspectiva de populações com doenças cardiovasculares. Deste modo, este estudo teve como objetivo avaliar a fragilidade em abordagem física (fenótipo da fragilidade) e multidimensional (indicador de fragilidade de Tilburg (TFI)) em pacientes com IC e analisar sua associação com biomarcadores inflamatórios e humorais.

2. MÉTODOS

2.1 Delineamento e população

Trata-se de um estudo transversal, com amostra composta por indivíduos com idade ≥ 60 anos, com diagnóstico de IC, de todas as classes funcionais da *New York Heart Association* (NYHA) em atendimento ambulatorial, que foram rastreados e recrutados consecutivamente entre Março de 2018 e Dezembro de 2020 (Figura suplementar 1) em um hospital terciário do sul do Brasil.

Foram excluídos os indivíduos que apresentavam as seguintes condições: a) creatinina sérica $\geq 2,0$ mg/dL; b) transplante cardíaco prévio; c) IC descompensada; d) artrite reumatóide sintomática ou outra condição inflamatória; e) infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou cirurgia em um período menor que três meses anteriores a participação na pesquisa; f) congestão e/ou edema periférico; g) história de angina instável; h) tumores malignos ativos ou em remissão menor que um período de 5 anos; i) infecção aguda; j) diagnóstico prévio de doença neurodegenerativa que impossibilitasse a realização dos questionários de forma fidedigna (tais como demência ou Alzheimer); k) inviabilidade de realizar testes funcionais (pacientes cadeirantes, amputados, com sequelas motoras ou incapacidades); l) em uso de fármacos antiinflamatórios; e m) contraindicações para realização da análise de Bioimpedância Elétrica (BIA) como portadores de Marcapasso e Cardioversor-Desfibrilador Implantável, prótese metálica e índice de massa corporal (IMC) > 39 kg/m², por ser este um estudo aninhado a projeto que avaliou quantidade/qualidade muscular pela BIA.

Ainda, o checklist *STROBE* (*The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) [10] foi utilizado para redação do artigo.

2.2 Variáveis sociodemográficas e clínicas

Informações sociodemográficas, comorbidades, tratamento farmacológico, classe funcional NYHA, etiologia da IC e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) (obtida através de ecocardiografia bidimensional, onde pacientes com FEVE $\geq 50\%$ foram considerados com FEVE preservada), e as variáveis utilizadas para calcular o escore de risco de mortalidade MAGGIC [11] (*The Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure*), foram coletadas de prontuário eletrônico e conferidas durante a consulta de pesquisa.

2.3 Dados antropométricos

O peso foi aferido utilizando-se uma balança digital (Toledo®, Araçatuba, São Paulo, Brasil) e a altura foi medida através de estadiômetro vertical (Veeder-Root® 2,0m, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil). A partir destes dados, o IMC foi calculado (sendo o peso (quilogramas) dividido pela altura (metros) ao quadrado) [12].

2.4 Capacidade funcional

A capacidade funcional foi avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos [13] conforme protocolo padronizado [14]. Foi realizado em um corredor plano interno de 15 metros, sem obstáculos. Os indivíduos foram instruídos a caminhar no seu ritmo habitual de acordo com a sua tolerância por seis minutos, podendo descansar se necessário. Ao fim dos seis minutos, foi medida a distância total percorrida pelo indivíduo. Uma distância total percorrida inferior a 300 metros foi caracterizada como baixo desempenho na IC [15].

2.5 Avaliação de fragilidade

A fragilidade foi avaliada através do fenótipo da fragilidade proposto por Fried et al. [16] e definida pelos seguintes critérios: a) Perda de peso não intencional: Avaliada pela seguinte pergunta: “Qual o seu peso há um ano?”. Pontuaram para o critério aqueles que referiram uma perda $\geq 4,5$ kg do peso corporal sem intenção no último ano; b) Exaustão: avaliada pelos itens sete e 20 da escala de depressão do *Center for Epidemiological Studies* [17,18]. Pontuaram para o critério os idosos que responderam “sempre” ou “frequentemente” a qualquer uma das duas perguntas; c) Velocidade de marcha lenta: foi solicitado que o paciente deambulasse em uma

superfície plana por 8,6 metros, em velocidade habitual. O tempo foi mensurado em segundos, entre o segundo metro e o sexto metro (6,6 metros), já que os dois primeiros metros (período de aceleração) e os dois últimos (período de desaceleração) não foram incluídos no cálculo. Pontuaram para o critério aqueles que apresentaram valores abaixo do ponto de corte estratificado pelo sexo e estatura [16]; d) Atividade física: O nível de atividade física foi avaliado através do *International Physical Activity Questionnaire* versão curta [19], de onde, a partir do autorrelato das atividades desempenhadas, derivou-se o dispêndio semanal de energia em quilocalorias. O método para calcular o gasto energético por minuto de cada atividade considerou o peso corporal do participante e o número de equivalentes metabólicos (MET) necessários para executar a atividade (caminhada=3,3 METs; atividades moderadas=4,0 METs; atividades vigorosas=8,0 METs) [20,21]. Pontuaram para o critério aqueles que apresentaram valores abaixo do ponto de corte estratificado pelo sexo [16]; e) A força de preensão palmar ou força do aperto de mão foi aferida através do dinamômetro mecânico Jamar® (Sammons Preston Rolyan, Bolingbrook, IL, EUA), devidamente calibrado, com os pacientes posicionados sentados com apoio nas costas, mas sem apoio nos braços e com o cotovelo flexionado a 90° [22]. Antes de iniciar os testes, os participantes receberam instruções padrão, demonstração e habituação aos procedimentos. Os participantes foram orientados a segurar e pressionar o dinamômetro com a força máxima durante 3 segundos, com intervalo de descanso de 1 minuto entre os testes. O teste foi repetido três vezes com a mão dominante e o valor maior das três medidas foi utilizado [23,24]. Pontuaram para o critério aqueles que apresentaram valores abaixo do ponto de corte estratificado pelo sexo e quartis de IMC [16].

Os participantes que pontuaram para três ou mais critérios foram considerados frágeis, aqueles que pontuaram para um ou dois critérios foram caracterizados como pré-frágeis e aqueles que não pontuaram para nenhum dos critérios foram classificados como não frágeis [16].

Ainda, avaliou-se a fragilidade pelo TFI [25] onde foi utilizado o instrumento validado, na versão brasileira [26], composto por quinze questões autorreferidas, divididas em três domínios. O domínio físico é composto por oito questões relacionadas à saúde física, perda de peso não intencional, dificuldade para caminhar, equilíbrio, problemas auditivos, problemas de visão, força nas mãos e cansaço físico, variando de 0 a 8 pontos. O domínio psicológico é composto por

quatro itens relacionados à cognição, sintomas depressivos, ansiedade e enfrentamento, variando de 0 a 4 pontos. O domínio social inclui questões relacionadas a morar sozinho, relações sociais e suporte social, variando de 0 a 3 pontos. Onze itens do TFI possuem duas categorias de resposta (sim e não), enquanto os demais possuem três (sim, não e às vezes). Para cada item, pontuações zero ou um foram atribuídas, de acordo com a questão. O ponto de corte para fragilidade foi definido como igual ou maior a cinco pontos.

2.6 Biomarcadores

As amostras de sangue foram coletadas da veia antecubital e analisadas a partir de protocolos padrão do hospital: Proteína C reativa ultrasensível (PCR-US) por análise de imunoturbidimetria, IGF-1 por quimioluminescência e testosterona total por eletroquimioluminescência por competição. Para análise de IL-6 e TNF- α , as amostras de sangue foram centrifugadas a 4°C, a 2500 rotações por minuto, por 15 minutos para extração do soro e o mesmo foi armazenado a -80°C. Para a análise foram utilizados kits de imunoensaio multiplex *Human Custom High-Sensitivity Procartex Plex 2-plex* e *Human Procarta Plex Simplex Kit, High-Sensitivity* (número de catálogo PPXS-02-MXPRKP3 e EPXS010-10213-901, respectivamente) da marca Thermo Fisher SCIENTIFIC® (Viena, Austria), conforme instruções do fabricante. As amostras passaram por um único processo de descongelamento (para a presente análise) e o restante não utilizado foi descartado.

2.7 Aspectos éticos

Esse estudo foi registrado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (protocolo número 2018-0683) e foi conduzido em consonância com os princípios da Declaração de Helsinki e das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Resolução CNS 466/2012), tendo todos os indivíduos assinado o Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido.

2.8 Análise estatística

O cálculo do tamanho amostral foi realizado no programa WinPEPI (*Programs for Epidemiologists for Windows*) versão 11.43 e baseado na literatura [2,27-31]. Considerando a prevalência de fragilidade em pacientes com IC de 40%, um nível

de significância de 5%, poder de 80% entre os grupos quanto aos biomarcadores e considerando o maior número amostral dentre as variáveis, obteve-se um total mínimo de 106 pacientes.

Variáveis categóricas foram descritas através de frequência absoluta e relativa e a associação entre as variáveis foi testada através do teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Em caso de significância estatística, a análise de resíduos ajustados foi utilizada para localizar as associações.

A normalidade dos dados foi testada através do teste Shapiro-Wilk. Variáveis contínuas foram descritas por meio de média e desvio padrão ou mediana e percentil 25 e 75. Para comparar médias, foram utilizados os testes t de Student ou ANOVA (pós-Hoc de Tukey) e, para variáveis assimétricas, o teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Para testar o grau de relação entre os escores de fragilidade e variáveis quantitativas de interesse foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman.

Ainda, para controlar os fatores de confusão, foi utilizada a análise de regressão de Poisson com estimador robusto (não frágil vs pré-frágil/frágil na avaliação da fragilidade pelo fenótipo e não frágil vs frágil na avaliação da fragilidade pelo TFI). Variáveis com valor de $p < 0,1$ na análise univariada foram inseridas no modelo multivariado.

Para avaliação da concordância entre os métodos de avaliação de fragilidade utilizou-se o coeficiente de Kappa. O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$) e as análises foram realizadas no programa SPSS versão 21.0.

3. RESULTADOS

Foram incluídos 106 indivíduos com IC, sendo 67,0% do sexo masculino, com idade mediana de 68 (63,0-74,0) anos. A maior parte dos indivíduos pertencia à classe funcional do NYHA I e II (75,5%), com etiologia da IC não isquêmica (71,7%), e com média de FEVE de $34,56 \pm 11,87\%$, onde 90,6% da amostra apresentava IC com FEVE reduzida. Demais características clínicas e demográficas são apresentadas na tabela 1.

TABELA 1. Associação entre status de fragilidade e características demográficas e clínicas em pacientes com insuficiência cardíaca.

	Fenótipo da Fragilidade				Indicador de Fragilidade de Tilburg			
	(n=106)				(n=102)			
	Total (n=106)	Não frágil (n=12)	Pré-frágil (n=64)	Frágil (n=30)	P	Não frágil (n=54)	Frágil (n=48)	P
Idade (anos)	68 (63,0-74,0)	66,0 (62,25-71,25)	67,0 (63,25-73,0)	70,0 (63,0-75,0)	0,264	67 (63,0-72,0)	69,50 (64,0-75,0)	0,058
Sexo					0,635			0,001
Feminino	35 (33,0)	5 (41,7)	19 (29,7)	11 (36,7)		10 (18,5)	24 (50,0)*	
Masculino	71 (67,0)	7 (58,3)	45 (70,3)	19 (63,3)		44 (81,5)*	24 (50,0)	
Etnia					0,062			0,283
Branca	81 (76,4)	7 (58,3)	47 (73,4)	27 (90,0)		39 (72,2)	39 (81,3)	
Não branca	25 (23,6)	5 (41,7)	17 (26,6)	3 (10,0)		15 (27,8)	9 (18,8)	
Anos de Estudo					0,562			0,083
0 - 3	55 (55,0)	7 (63,6)	33 (54,1)	15 (53,6)		27 (52,9)	26 (57,8)	
4 – 8	17 (17,0)	2 (18,2)	8 (13,1)	7 (25,0)		6 (11,8)	11 (24,4)	
>9	28 (28,0)	2 (18,2)	20 (32,8)	6 (21,4)		18 (35,3)	8 (17,8)	
IMC (kg/m²)	27,10±4,47	28,33±3,87	27,31±4,48	26,15±4,62	0,304	26,70±4,18	27,45±4,90	0,405
Etiologia da IC					0,909			0,561
Isquêmica	30 (28,3)	4 (33,3)	18 (28,1)	8 (26,7)		13 (24,1)	14 (29,2)	
Não isquêmica	76 (71,7)	8 (66,7)	46 (71,9)	22 (73,3)		41 (75,9)	34 (70,8)	

FEVE (%)	34,56±11,87	32,83±11,49	34,62±12,59	34,47±10,69	0,155	30,0 (23,0-42,0)	35,0 (27,0-42,50)	0,184
FEVE					0,883			1,000
ICFEr	96 (90,6)	11 (91,7)	57 (89,1)	28 (93,3)		49 (90,7)	44 (91,7)	
ICFEp	10 (9,4)	1 (8,3)	7 (10,9)	2 (6,7)		5 (9,3)	4 (8,3)	
Classe Funcional					0,003			0,303
NYHA I/II	80 (75,5)	9 (75,0)	55 (85,9) *	16 (53,3)		43 (79,6)	34 (70,8)	
NYHA III/IV	26 (24,5)	3 (25,0)	9 (14,1)	14 (46,7) *		11 (20,4)	14 (29,2)	
Capacidade Funcional								
Distância percorrida (m)	365,50 (302,53-428,40)	404,29±54,71 ^a	379,76±82,37 ^a	284,59±82,99 ^b	<0,001	387,38±71,34	315,63±98,52	<0,001
Normal	81 (77,1)	12 (100,0)	54 (84,4)*	15 (51,7)	<0,001	48 (88,9)*	29 (61,7)	0,001
Baixa	24 (22,9)	0 (0,0)	10 (15,6)	14 (48,3)*		6 (11,1)	18 (38,3)*	
Tempo de diagnóstico								
IC					0,300			0,100
<18 meses	35 (36,8)	4 (40,0)	24 (42,1)	7 (25,0)		21 (44,7)	13 (28,3)	
≥18 meses	60 (63,2)	6 (60,0)	33 (57,9)	21 (75,0)		26 (55,3)	33 (71,7)	
MAGGIC								
Escore total	21,0 (16,0-26,0)	21,20±4,07 ^{a,b}	20,32±5,65 ^b	23,82±6,62 ^a	0,037	19 (16,0-25,0)	22,0 (16,0-27,0)	0,248
Mortalidade 1 ano	11,10 (7,0-17,50)	12,20 (7,52-14,70)	9,30 (7,0-16,75)	13,40 (8,62-19,10)	0,096	9,30 (7,0-16,0)	12,20 (7,0-19,10)	0,248
Mortalidade 3 anos	26,90 (17,50-39,70)	29,20 (18,70-34,20)	22,70 (17,50-38,30)	31,60 (21,35-42,70)	0,096	22,70 (17,50-36,90)	29,20 (17,50-42,70)	0,248
Nº de comorbidades	2,0 (1,0-3,0)	1,50 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-3,25)	0,826	2,0 (1,0-3,0)	2 (1,0-3,75)	0,036

Comorbidades								
DM	39 (36,8)	5 (41,7)	24 (37,5)	10 (33,3)	0,865	13 (24,1)	25 (52,1)*	0,003
HAS	73 (68,9)	9 (75,0)	45 (70,3)	19 (63,3)	0,704	36 (66,7)	35 (72,9)	0,493
AVC ou IAM prévio	23 (21,7)	2 (16,7)	13 (20,3)	8 (26,7)	0,709	9 (16,7)	13 (27,1)	0,202
Nº de Medicamentos em uso	8,0 (6,0-9,0)	6,50 (6,0-8,0)	7,5 (6,0-9,0)	8,0(6,0-10,0)	0,279	6,96±1,98	8,58±2,65	0,001
Medicamentos								
IECA/BRA	96 (90,6)	11 (91,7)	60 (93,8)	25 (83,3)	0,241	48 (88,9)	44 (91,7)	0,638
Betabloqueador	100 (94,3)	12 (100)	59 (92,2)	29 (96,7)	0,835	50 (92,6)	46 (95,8)	0,681
Diurético	99 (93,4)	12 (100)	58 (90,6)	29 (96,7)	0,499	51 (94,4)	45 (93,8)	1,000

Dados descritos por frequência absoluta e relativa, média \pm desvio padrão ou mediana e Percentil 25 e 75. Sobrescritos de letras diferentes: diferença estatisticamente significativa entre os grupos $p < 0.05$; *associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância. AVC: acidente vascular cerebral; BRA: bloqueadores de receptores da angiotensina; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAM: infarto agudo do miocárdio; IC: insuficiência cardíaca; ICFEp: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFEr: Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; IMC: Índice de Massa Corporal; kg: quilograma; m: metros; m²: Metros ao quadrado; Nº: número; NHYA: New York Heart Association.

Na avaliação da fragilidade segundo o fenótipo, foram avaliados 106 indivíduos, destes, 60,37% classificados como pré-frágeis e 28,30% como frágeis (Figura 1), sendo a prevalência de fragilidade maior entre as mulheres em relação aos homens (31,42% e 26,76%, respectivamente). Pelo TFI, foram avaliados 102 indivíduos (4 pacientes foram excluídos das análises em razão de incongruências no banco de dados), onde 47,05% foram classificados como frágeis (Figura 1), sendo a prevalência de fragilidade também maior entre mulheres em relação aos homens (70,58% e 35,29%, respectivamente). Não houve concordância entre os métodos de avaliação de fragilidade (Kappa=0,007; p=0,910).

Considerando a avaliação da fragilidade pelo fenótipo, o estado frágil foi associado às classes funcionais III e IV, enquanto que, pelo TFI, houve associação com o sexo, baixa capacidade funcional e número de comorbidades e medicamentos em uso (Tabela 1).

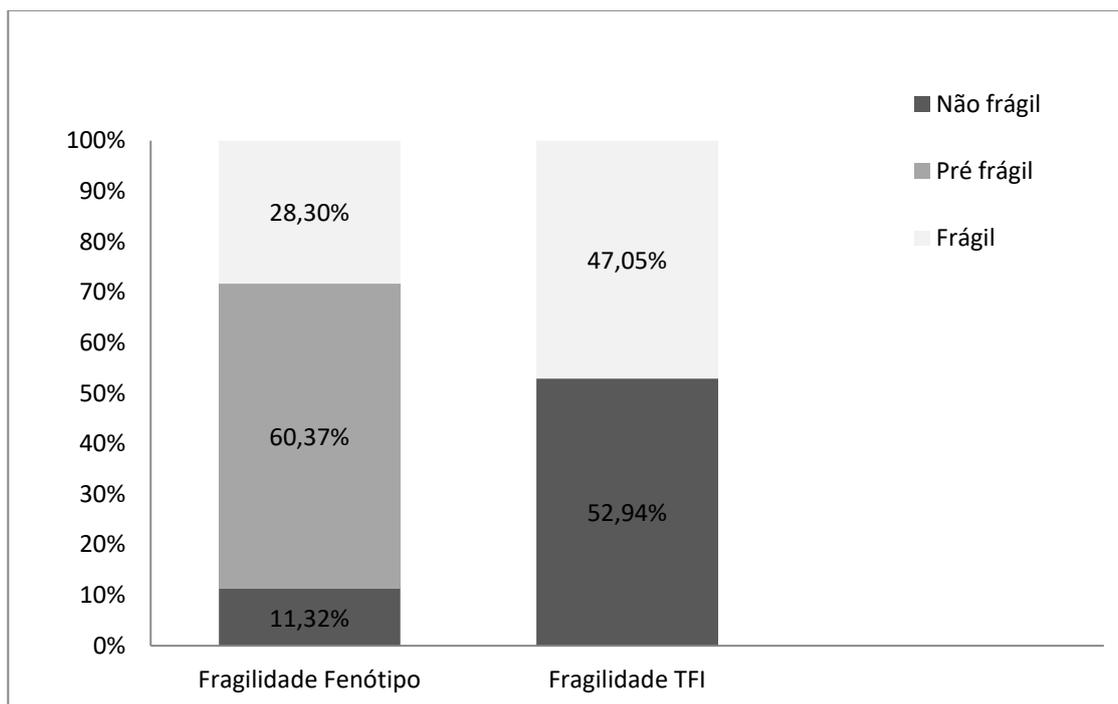


Figura 1. Prevalência de fragilidade de acordo com a avaliação pelo Fenótipo da Fragilidade e pelo Indicador de Fragilidade de Tilburg (TFI) em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em relação aos marcadores humorais e inflamatórios, tanto na avaliação pelo fenótipo, quanto na avaliação pelo TFI, não houve diferença estatisticamente significativas de médias entre os grupos para nenhum dos marcadores (Tabela 2). Ainda, foram realizadas análises de correlação entre os escores de fragilidade e níveis dos biomarcadores estudados, porém, estas não foram significativas ou foram desprezíveis (dados não apresentados).

TABELA 2. Status de fragilidade e níveis de biomarcadores inflamatórios e humorais em pacientes com insuficiência cardíaca.

	Fenótipo da Fragilidade (n=106)				Indicador de Fragilidade de Tilburg (n=102)			
	Total (n=106)	Não frágil (n=12)	Pré-frágil (n=64)	Frágil (n=30)	P	Não frágil (n=54)	Frágil (n=48)	P
PCR-US (mg/L)	3,20 (1,27-6,55)	1,99 (0,84-3,16)	3,57 (1,62-6,05)	3,24 (1,0-12,84)	0,144	3,05 (1,18-5,43)	3,70 (1,32-9,38)	0,195
TNF-α (pg/mL)	0,62 (0,48-1,17)	0,49 (0,37-1,22)	0,68 (0,48-1,17)	0,62 (0,48-1,01)	0,316	0,59 (0,44-0,85)	0,74 (0,48-1,37)	0,111
IL-6 (pg/mL)	1,85 (0,98-3,01)	1,46 (0,65-2,16)	2,03 (1,12-3,01)	1,85 (0,84-4,86)	0,235	1,80 (0,84-2,85)	1,90 (1,12-3,35)	0,356
IGF-1 (ng/ml)	134,0 (95,40-173,25)	141,00 (98,42-187,05)	137,36 (106,30-167,87)	110,20 (88,97-180,95)	0,773	131,90 (105,65-176,02)	134,00 (90,06-170,80)	0,889
Testosterona total (ng/ml)								
Masculino	4,02 (2,90-5,09)	3,10 (2,72-4,72)	4,25 (3,04-5,00)	3,84 (2,97-5,45)	0,516	4,15 (3,21-4,91)	3,90 (2,79-5,17)	0,590
Feminino	0,12 (0,02-0,21)	0,12 (0,07-0,18)	0,10 (0,25-0,19)	0,13 (0,04-0,25)	0,746	0,09 (0,02-0,23)	0,13 (0,02-0,21)	0,576
Testosterona total					0,807			0,272
Normal	29 (27,6)	8 (66,7)	46 (71,9)	22 (75,9)		42 (77,8)	32 (68,1)	
Baixa	76 (72,4)	4 (33,3)	18 (28,1)	7 (24,1)		12 (22,2)	15 (31,9)	

Dados descritos por frequência absoluta e relativa, mediana e Percentil 25 e 75. Valores de testosterona total estratificados conforme pontos de corte estabelecidos pelo serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital (baixa testosterona total: <2,48 ng/ml em homens e <0,13 ng/ml em mulheres). Valores contínuos de Testosterona total foram estratificados para a variável sexo; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IL-6: interleucina-6; mg/L: miligramas por litro; ng/ml: nanograma por mililitro; PCR-US: proteína c reativa ultrasensível; pg/mL: picograma por mililitro; TNF- α : fator de necrose tumoral- α .

Na tabela 3 se encontram as análises univariada e multivariada entre status de fragilidade e características demográficas, clínicas e biomarcadores inflamatórios e humorais em pacientes com insuficiência cardíaca, onde após ajuste para as variáveis sexo e idade, no modelo final multivariado permaneceram associadas à fragilidade, as variáveis uso de betabloqueador (RP=1,128, IC95% 1,019-1,247, p=0,020), uso de diurético (RP=1,232, IC95% 1,086-1,397, p=0,001), distância total percorrida no teste de caminhada de seis minutos (RP=0,999, IC95% 0,999-1,000, p=0,018) e níveis séricos de PCR-US (RP=1,004, IC95% 1,001-1,008, p=0,025), quando esta foi avaliada pelo fenótipo. Já na avaliação pelo TFI, no modelo multivariado final, as variáveis, idade (RP=1,023, IC95% 1,003-1,044, p=0,024), sexo feminino (RP=1,846, IC95% 1,277-2,670, p=0,001) e distância total percorrida no teste de caminhada de seis minutos (RP=0,997, IC95% 0,995-0,999, p=0,002), se mostraram associadas à fragilidade.

TABELA 3. Análise univariada e multivariada entre status de fragilidade e características demográficas, clínicas e biomarcadores inflamatórios e humorais em pacientes com insuficiência cardíaca.

	Fenótipo da Fragilidade				Indicador de Fragilidade de Tilburg			
	(n=106)				(n=102)			
	RP bruta (IC95%)	P	RP ajustada* (IC95%)	P	RP bruta (IC95%)	P	RP ajustada* (IC95%)	P
Idade	1,005 (0,997-1,013)	0,191	-	-	1,031 (1,007-1,055)	0,010	1,023 (1,003-1,044)	0,024
Sexo		0,526	-	-		<0,001		0,001
Feminino	0,951 (0,814-1,111)				2,000 (1,357-2,948)		1,846 (1,277-2,670)	
Masculino	1				1		1	
Etiologia da IC		0,696	-	-		0,550	-	-
Isquêmica	0,969 (0,825-1,137)				1,144 (0,736-1,777)			
Não isquêmica	1				1			
Classe Funcional		0,968	-	-		0,277	-	-
NYHA I/II	1,003 (0,856-1,176)				0,788 (0,514-1,211)			
NYHA III/IV	1				1			
FEVE (%)	1,002 (0,996-1,007)	0,568	-	-	1,013 (0,998-1,028)	0,096	-	-
IECA/BRA		0,884				0,657	-	-
Sim	1		-	-	1			
Não	1,016 (0,817-1,265)				0,836 (0,380-1,840)			

Betabloqueador		0,001		0,020	0,536	-	-
Sim	1		1		1		
Não	1,136 (1,057-1,222)		1,128 (1,019-1,247)		0,696 (0,220-2,198)		
Diurético		0,001		0,001	0,879	-	-
Sim	1		1		1		
Não	1,138 (1,058-1,224)		1,232 (1,086-1,397)		1,067 (0,466-2,441)		
Nº de Medicamentos em uso	1,005 (0,974-1,038)	0,743	-		1,142 (1,070-1,218)	<0,001	-
Capacidade Funcional		0,016		0,018	<0,001		0,002
Distancia total (m)	0,999 (0,999-1,000)		0,999 (0,999-1,000)		0,996 (0,994-0,998)		0,997 (0,995-0,999)
Nº de comorbidades	1,014 (0,967-1,064)	0,559	-	-	1,152 (1,008-1,317)	0,038	-
IMC (kg/m²)	0,992 (0,978-1,006)	0,261	-		1,020 (0,974-1,067)	0,403	-
PCR-US (mg/L)	1,005 (1,001-1,009)	0,027	1,004 (1,001-1,008)	0,025	1,015 (1,006-1,024)	0,001	-
TNF-α (pg/mL)	1,014 (0,892-1,152)	0,834	-	-	1,206 (0,901-1,615)	0,208	-
IGF-1 (ng/ml)	1,000 (0,998-1,001)	0,935	-	-	1,000 (0,996-1,005)	0,860	-
IL-6 (pg/mL)	1,005 (1,000-1,010)	0,053	-	-	0,984 (0,950-1,019)	0,353	-
Testosterona Total		0,658	-	-		0,250	-
Normal	1				1		
Baixa	0,963 (0,817-1,136)				1,285 (0,839-1,968)		

*Modelo multivariado ajustado para idade, sexo e variáveis do modelo. Valores de testosterona total estratificados conforme pontos de corte estabelecidos pelo serviço de Diagnóstico Laboratorial do Hospital (baixa testosterona total: <2,48 ng/ml em homens e <0,13 ng/ml em

mulheres). Apresentado somente os valores das variáveis significativas no modelo final multivariado. BB: betabloqueador; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IC: insuficiência cardíaca; IC95%: Intervalo de confiança de 95%; IGF-1: fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IL-6: interleucina-6; kg: IMC: índice de Massa Corporal; kg: quilograma; m: metros; m²: metros ao quadrado; mg/L: miligramas por litro; ng/ml: nanograma por mililitro; PCR-US: proteína c reativa ultrasensível; pg/mL: picograma por mililitro; TNF- α : fator de necrose tumoral- α .

4. DISCUSSÃO

Este estudo demonstrou que independente do modelo escolhido para avaliação de fragilidade, a mesma é uma condição altamente prevalente na população com IC, e que, dentre os biomarcadores avaliados, os níveis de PCR-US foram associados com maior razão de prevalência de fragilidade. Pior capacidade funcional, tratamento farmacológico não otimizado, idade, sexo feminino, maior número de comorbidades e de medicamentos em uso, também foram associados com maior razão de prevalência de fragilidade. Ainda, a fragilidade se mostrou associada às classes funcionais III e IV.

Neste estudo a prevalência de fragilidade e de pré-fragilidade quando avaliadas pelo fenótipo demonstraram ser de 28,30% e 60,37%, respectivamente, e quando avaliada pelo TFI, a prevalência de fragilidade encontrada foi de 47,05%. Tanto Denfeld et al. [2], como Marengoni et al. [4], realizaram metanálises a fim de determinar a prevalência de fragilidade em indivíduos com IC, e ambos encontraram prevalências em torno de 40% de fragilidade. Disparidades entre avaliações de fragilidade feitas por diferentes instrumentos também foram descritas por Sze et al. [32].

Tanto as diferenças encontradas na literatura como as encontradas no presente estudo, reforçam a importância de se buscar um método validado e específico para a população com IC, uma vez que estas diferenças tornam difícil formular conclusões claras e definitivas sobre o tema. Um recente estudo que avaliou a prevalência de fragilidade em pacientes idosos (≥ 60 anos) com doença cardiovascular (DCV) demonstrou que embora a fragilidade piore significativamente o prognóstico em todas as DCVs, ela é mais prevalente em pacientes com IC, tendo estes, taxas mais altas de mortalidade entre as DCVs analisadas [33]. Também, o estudo demonstrou que independentemente do tipo de DCV, em particular as mulheres pareciam ser mais propensas a serem frágeis (aproximadamente 1,6 vezes mais que os homens), achados semelhantes ao presente estudo onde o sexo feminino foi associado à fragilidade com razão de prevalência 1,8 vezes maior. Ainda, uma recente metanálise que se propôs a identificar as diferenças de gênero na prevalência de fragilidade em pacientes com IC, encontrou que as mulheres tiveram um risco relativo 26% maior de serem frágeis em comparação com os homens [34]. Embora ainda não seja claro a razão destas serem mais propensas a

serem frágeis, em particular em mulheres com DCV, a avaliação da fragilidade parece ser fundamental [33,34].

O processo de *inflammageing* pode estar presente tanto na fragilidade como na IC. Neste estudo, tanto a PCR-US quanto a idade foram associados à fragilidade, estabelecendo que de fato a inflamação, ao que parece, é um ponto chave da relação fragilidade/IC. Evidências disponíveis tem apontado uma relação entre inflamação aumentada e fragilidade independente da presença de comorbidade clínica significativa, sugerindo uma via fisiopatológica de fragilidade que está relacionada, mas independente de doenças comórbidas [9,35]. A proteína C reativa já foi anteriormente associada ao estado frágil. Boxer e colaboradores [36] se propuseram a avaliar a associação da fragilidade com a inflamação em pacientes com IC, e similarmente ao presente estudo, também encontraram que níveis de PCR-US estavam associados à fragilidade. Dessa forma, esta parece ser um promissor biomarcador de fragilidade nessa população, sendo a inflamação uma possível rota fisiopatológica a ser explorada com mais afinco em estudos futuros que busquem biomarcadores de fragilidade na IC.

Paradoxalmente à literatura [31,35,37] níveis de IGF-1, testosterona total, IL-6 e TNF- α não foram associadas a fragilidade neste estudo, embora seja importante ressaltar que a maior parte dos estudos disponíveis avaliaram a fragilidade na população em geral e não especificamente na população com IC. Estes achados talvez indiquem que embora estes sejam marcadores associados à fragilidade na população em geral, quando se olha para eles do ponto de vista específico da IC, estes não sejam marcadores de escolha para indicar/investigar fragilidade, e que devido a rotas fisiológicas comuns, os efeitos específicos da fragilidade sobre a resposta imune inata e hormônios anabólicos podem não ser percebidos. Ainda, a não existência de um modelo padrão ouro para avaliação de fragilidade, pode tornar a busca por biomarcadores mais complexa.

Estudo recente que investigou a associação de fragilidade com taxas de não prescrição de terapias baseadas em evidências entre pacientes com IC com FEVE reduzida, encontrou que os pacientes frágeis eram menos propensos a estar com o tratamento farmacológico otimizado, sendo que quanto mais grave era a fragilidade, menor a probabilidade de os pacientes receberem a terapia ideal para IC [38]. O presente estudo encontrou que indivíduos que não utilizavam betabloqueadores e diuréticos tinham um aumento do risco de serem pré-frágeis ou frágeis (RP=1,128,

$p=0,020$ e $RP=1,232$, $p=0,001$, respectivamente), podendo corroborar com os dados que indicam que a presença de fragilidade pode afetar a eficácia e tolerância ao tratamento clínico. Possíveis razões para este fenômeno incluem a possibilidade das alterações fisiológicas encontradas na fragilidade afetarem a farmacocinética e a farmacodinâmica de alguns medicamentos [39], de mais efeitos colaterais ou maior intolerância a medicamentos em pacientes frágeis [38] e ainda, que o fato desses pacientes não estarem com o tratamento farmacológico ideal impacta de forma significativa e importante na capacidade física e funcional desses pacientes, logo resultando em associações com a fragilidade quando esta é avaliada utilizando parâmetros físicos, como a associação encontrada no presente estudo.

Independente do modelo de escolha para predição de fragilidade, neste estudo, a baixa capacidade funcional, avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos, se mostrou associada à fragilidade. Um dos pontos-chaves do desenvolvimento da fragilidade parece ser a perda de massa muscular e força muscular, fora de proporção para o que é esperado do envelhecimento normal [7,8]. Weng et al. [40] em um estudo de coorte retrospectivo que examinou os efeitos da funcionalidade física e da fragilidade em 811 pacientes idosos com e sem IC, e demonstrou que fragilidade e diminuição da função física foram mais prevalentes em pacientes com IC. Estes achados em conjunto reforçam a relação da fragilidade com dependência e incapacidade e a importância de se avaliar o domínio físico da fragilidade nesta população [41].

Este estudo possui algumas limitações. O fato de não terem sido incluídos pacientes que fazem uso de dispositivos cardíacos como marcapasso ou cardioversor-desfibrilador implantável pode ter excluído pacientes mais graves/sintomáticos da amostra. Embora o estudo tenha tido o cuidado de excluir indivíduos com condições que pudessem impactar nos níveis de biomarcadores, é possível que indivíduos com doenças subclínicas, não evidentes pela história, exame físico e/ou anamnese, mas capazes de alterar as concentrações dos biomarcadores, tenham sido inadvertidamente incluídos no estudo. Ainda, dado o desenho transversal, não é possível estabelecer relações de causalidade entre a fragilidade e os biomarcadores.

No que nos compete, este é o primeiro estudo a explorar a associação da fragilidade concomitantemente de forma multidimensional e física com biomarcadores inflamatórios e humorais em indivíduos com IC. O fato de terem sido

utilizados dois modelos diferentes na predição de fragilidade na mesma população consolida os achados, e também, dada a natureza multifatorial da etiologia da fragilidade na IC e a complexa interação entre as duas condições, ter avaliado de uma só vez diversos biomarcadores, também reforça os achados, reduzindo parcialidades relacionadas a abordar apenas marcadores que tem o chamado “viés de publicação positivo”.

5. CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a fragilidade é altamente prevalente na população de IC independente do modelo de predição escolhido. Sua associação com maiores níveis de PCR-US pode indicar ser este um promissor biomarcador de fragilidade, tendo a inflamação como uma importante rota fisiopatológica da relação IC/fragilidade. Futuros estudos longitudinais que estabeleçam uma relação de causalidade serão cruciais na melhor identificação de biomarcadores de fragilidade para esta população.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro para esta pesquisa. Os financiadores não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta ou análise de dados, na decisão de publicar ou na preparação do manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

ÉCTR concebeu a ideia e delineamento do estudo, coletou e analisou os dados e redigiu o manuscrito. TDS concebeu a ideia e delineamento do estudo e coletou dados. ISP e GCS conceberam a ideia e delineamento do estudo e editaram e revisaram o manuscrito. Todos os autores discutiram os resultados e contribuíram para o manuscrito final. Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito e concordam em ser responsáveis pelo estudo. Todas as pessoas designadas como autores se qualificam para a autoria, e todos aqueles que se qualificam para a autoria são listados.

REFERENCIAS

- [1] Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2021; 00:1-27.
- [2] Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017; 236:283-289.
- [3] Uchmanowicz I, Młynarska A, Lisiak M, Kałużna-Oleksy M, Wleklík M, Chudiak A, et al. Heart failure and problems with frailty syndrome: why it is time to care about frailty syndrome in heart failure. *Card Fail Rev* 2019; 5(1): 37.
- [4] Marengoni A, Zucchelli A, Vetrano DL, Aloisi G, Brandi V, Ciutan M, et al. Heart failure, frailty, and pre-frailty: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cardiol* 2020; 316: 161-171.
- [5] Vitale C, Jankowska E, Hill L, Piepoli M, Doehner W, Anker SD, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2019; 21(11):1299-1305.
- [6] Al Saedi A, Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging* 2019; 14:389-398.
- [7] Boxer RS, Shah KB, Kenny AM. Frailty and prognosis in advanced heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8(1): 25-29.
- [8] Joyce E. Frailty in advanced heart failure. *Heart Fail Clin* 2016; 12(3): 363-374.
- [9] Wang J, Maxwell CA, Yu F. Biological processes and biomarkers related to frailty in older adults: a state-of-the-science literature review. *Biol Res Nurs* 2019; 21(1): 80-106.

- [10] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007;4(10): e296.
- [11] Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39.372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013; 34(19): 1404-1413.
- [12] World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995; 854:1-452.
- [13] Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *CMAJ* 1985; 132(8): 919, 1985.
- [14] ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
- [15] Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, Boddi V, Banchelli M, Galanti G, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *ESC Heart Fail* 2003; 5(3): 247-252.
- [16] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-M157.
- [17] Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977; 1(3): 385-401.

- [18] Batistoni SST, Neri AL, Cupertino APFB. Validade da escala de depressão do Center for Epidemiological Studies entre idosos brasileiros. *Rev Saude Publica* 2007; 41: 598-605.
- [19] Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35(8): 1381-1395.
- [20] Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32(9; SUPP/1): S498-S504.
- [21] Ipaq Research Committee. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>, 2005 (acesso em dezembro de 2020).
- [22] Hillman TE, Nunes QM, Hornby ST, Stanga Z, Neal KR, Rowlands BJ, et al. A practical posture for hand grip dynamometry in the clinical setting. *Clin Nutr* 2005; 24(2): 224-228.
- [23] Schlüssel MM, Dos anjos LA, de Vasconcellos MTL, Kac G. Reference values of handgrip dynamometry of healthy adults: a population-based study. *Clin Nutr* 2008; 27(4): 601-607.
- [24] MacDermid J, Solomon G, Valdes K. Clinical assessment recommendations. American Society of Hand Therapists. <https://www.asht.org/practice/clinical-assessment-recommendations>, 2015 (acesso em janeiro de 2018).
- [25] Gobbens RJ, van Assen MA, Luijkx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. The Tilburg frailty indicator: psychometric properties. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(5): 344-355.

- [26] Santiago LM, Luz LL, Mattos IE, Gobbens RJ, van Assen MA. Psychometric properties of the Brazilian version of the Tilburg frailty indicator (TFI). *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 57(1):39-45.
- [27] Barzilay JI, Blaum C, Moore T, Xue QL, Hirsch CH, Walston JD, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007; 167(7):635-641.
- [28] Cappola AR, Xue QL, Fried LP. Multiple hormonal deficiencies in anabolic hormones are found in frail older women: the Women's Health and Aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(2):243-248.
- [29] Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med* 2009; 13(9b):3103-3109.
- [30] Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16(2): 153-157.
- [31] Wu IC, Lin XZ, Liu PF, Tsai WL, Shiesh SC. Low serum testosterone and frailty in older men and women. *Maturitas* 2010; 67(4):348-352.
- [32] Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Clark AL. Identification of frailty in chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2019; 7(4): 291-302.
- [33] Marinus N, Vigorito C, Giallauria F, Haenen L, Jansegers T, Dendale P, et al. Frailty is highly prevalent in specific cardiovascular diseases and females, but significantly worsens prognosis in all affected patients: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2020; 66:101233.

- [34] Davis MR, Lee CS, Corcoran A, Gupta N, Uchmanowicz I, Denfeld QE. Gender differences in the prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2021; x: x-x.
- [35] Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Proietti S, Bonassi S, Costa S, Teixeira JP, et al. Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis. *Geroscience* 2020; 42(6):1451-1473.
- [36] Boxer RS, Dauser DA, Walsh SJ, Hager WD, Kenny AM. The association between vitamin D and inflammation with the 6-minute walk and frailty in patients with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(3): 454-461.
- [37] Doi T, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, Makino K, et al. Association between insulin-like growth factor-1 and frailty among older adults. *J Nutr Health Aging* 2018; 22(1): 68-72.
- [38] Sze S, Pellicori P, Zhang J, Weston J, Squire IB, Clark AL. Effect of frailty on treatment, hospitalisation and death in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol* 2021; x: x-x.
- [39] Hilmer SN, Kirkpatrick CM. New Horizons in the impact of frailty on pharmacokinetics: latest developments. *Age ageing* 2021; x: x-x.
- [40] Weng SC, Lin CS, Tarng DC, Lin SY. Physical frailty and long-term mortality in older people with chronic heart failure with preserved and reduced ejection fraction: a retrospective longitudinal study. *BMC geriatrics* 2021; 21(1): 1-12.
- [41] Boxer R, Kleppinger A, Ahmad A, Annis K, Hager D, Kenny A. The 6-minute walk is associated with frailty and predicts mortality in older adults with heart failure. *Congest Heart Fail* 2010; 16(5): 208-213.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A coexistência da IC e da fragilidade, cuja elevada prevalência foi reiterada nesse estudo independente do modelo de avaliação utilizado, mostra a importância de sua avaliação em todo paciente com IC ambulatorial. Ambas as síndromes parecem compartilhar mecanismos fisiopatológicos comuns, como a inflamação crônica. Embora haja estudos prévios que tenham avaliado biomarcadores de fragilidade, a maioria não foi realizado especificamente em pacientes com IC e/ou não foi conclusivo, havendo deste modo, uma lacuna a respeito de biomarcadores desta condição, principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares. Achados desse estudo, que mostram associação da fragilidade com maiores níveis de PCR-US, sugerem que esta pode ser um biomarcador de fragilidade nesta população, e a inflamação uma importante rota fisiopatológica da relação IC/fragilidade. Por outro lado, a ausência de associação entre fragilidade e marcadores humorais avaliados no presente estudo sugere que estes não sejam marcadores de escolha para indicar/investigar fragilidade nesses pacientes.

Além disso, dados encontrados pelo presente estudo reforçam achados da literatura, onde a fragilidade já demonstrou ter impacto na capacidade funcional, tratamento farmacológico e maior carga de comorbidades, que são componentes centrais no prognóstico desses pacientes.

Ainda, em razão de a fragilidade poder apresentar amplo espectro de fenótipos, dependendo dos critérios que são considerados para sua definição, urge a necessidade de um instrumento validado e específico para se avaliar fragilidade em pacientes com IC de forma fidedigna. Futuros estudos longitudinais que estabeleçam uma relação de causalidade e que utilizem um método específico para se avaliar fragilidade na IC serão cruciais para melhor elucidar a busca de biomarcadores de fragilidade adequados para esta população.

ANEXOS

Anexo A. Indicador de fragilidade de Tilburg (TFI) versão validada e traduzida para o português.

Domínio físico	
(1) Você se sente saudável?	() sim () não
(2) Você perdeu muito peso recentemente sem querer que isso acontecesse? (>6 kg nos últimos seis meses ou >3 kg no último mês).	() sim () não
(3) No seu dia a dia a dificuldade de caminhar lhe traz problemas?	() sim () não
(4) No seu dia a dia a dificuldade em manter o equilíbrio lhe traz problemas?	() sim () não
(5) No seu dia a dia a audição ruim lhe causa problemas?	() sim () não
(6) No seu dia a dia a visão ruim lhe causa problemas?	() sim () não
(7) No seu dia a dia a fraqueza nas mãos lhe causa problemas?	() sim () não
(8) No seu dia a dia o cansaço lhe causa problemas?	() sim () não
Domínio psicológico	
(9) Você tem problemas de memória?	() sim () às vezes () não
(10) Você se sentiu triste no último mês?	() sim () às vezes () não
(11) Você se sentiu nervoso ou ansioso no último mês?	() sim () às vezes () não
(12) Você enfrenta bem os problemas?	() sim () não
Domínio social	
(13) Você mora sozinho?	() sim () não
(14) Você sente falta de ter pessoas ao seu lado?	() sim () às vezes () não
(15) Você tem apoio suficiente de outras pessoas?	() sim () não

Anexo B. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão curta.

**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –
VERSÃO CURTA**

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ **Idade:** ____ **Sexo:** F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande

esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal

- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

Horas: ____ Minutos: ____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo, pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR, NÃO INCLUA CAMINHADA**)

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração e batimentos do coração.

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades **por dia**?

Horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentado durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?

_____ horas _____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?

_____ horas _____ minutos

Anexo C. Escala de Depressão do *Center for Epidemiological Studies (CES-D)* versão validada e traduzida para o português.

0 = Nunca ou raramente – menos de 1 dia da semana passada

Às vezes – 1 ou 2 dias da semana passada

Frequentemente– 3 ou 4 dias da semana passada

Majoria das vezes ou sempre – 5 ou 7 dias da semana passada

Durante a semana passada	Nunca ou raramente	Às vezes	Frequentemente	Sempre
1- Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam				
2- Não tive vontade de comer, pouco apetite				
3- Senti que não consegui melhorar meu estado de ânimo, mesmo com ajuda de familiares e amigos				
4- Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas				
5- Senti dificuldades em me concentrar no que fazia				
6- Senti-me deprimido				
7- Senti que tive que fazer esforço para fazer tarefas habituais				
8- Senti-me otimista sobre o futuro				
9- Considerei que a vida tinha sido um fracasso				
10- Senti-me amedrontado (com medo)				
11- Meu sono não foi repousante (dormi mal)				
12- Estive feliz				

13- Falei menos do que o habitual (costume)				
14- Senti-me sozinho				
15- As pessoas não foram amistosas (amigáveis) comigo				
16- Aproveitei minha vida				
17- Tive crises de choro				
18- Senti-me triste				
19- Senti que as pessoas não gostavam de mim				
20- Não consegui levar adiante minhas coisas (por falta de energia, desânimo)				

hospitalizado							
15. Fazendo você gastar dinheiro com cuidados médicos	()	()	()	()	()	()	()
16. Causando a você efeitos colaterais das medicações	()	()	()	()	()	()	()
17. Fazendo você sentir-se um peso para familiares e amigos	()	()	()	()	()	()	()
18. Fazendo você sentir uma falta de auto controle na sua vida	()	()	()	()	()	()	()
19. Fazendo você se preocupar	()	()	()	()	()	()	()
20. Tornando difícil você concentrar-se ou lembrar-se das coisas	()	()	()	()	()	()	()
21. Fazendo você sentir-se deprimido	()	()	()	()	()	()	()

NÃO

MUITO
POUCO

DEMAIS

0

1

2

3

4

5